

Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Urologie

Kommissarischer ärztlicher Direktor Priv.-Doz. Dr. med. F. Jentzmik

**Nervsparende Zystoprostatektomie an der  
urologischen Universitätsklinik Ulm in den Jahren  
2003-2010:  
Eine Evaluation der onkologischen und  
funktionellen Ergebnisse**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Viktoria Fechner

Ulm

2016

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Florian Jentzmik

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Katharina Hancke

Tag der Promotion: 19.02.2016

„Ich habe mir bei Blasenkrebs stets die Frage vorgelegt,  
ob es nicht möglich wäre, die ganze Blase zu exstirpieren,  
in den Fällen, wo die ganze Blase oder die Ureterenöffnungen  
von der Geschwulst befallen sind.“

(Bardenheuer 1887 b)

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	III
<b>1. Einleitung</b> .....	1
1.1 Das Urothelkarzinom.....	1
1.1.1 Ätiologie und Inzidenz.....	1
1.1.2 Pathologie.....	2
1.1.3 Diagnostik.....	5
1.1.4 Therapie.....	7
1.1.5 Prognose.....	9
1.1.6 Geschichte.....	9
1.1.7 Operationstechnik heute.....	10
1.2 Potenz, Erektion und erektile Dysfunktion.....	13
1.3 Kontinenz und Inkontinenz.....	16
1.4 Fragestellung.....	19
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>20</b>
2.1 Patientenselektion.....	20
2.2 Daten.....	21
2.2.1 Erhebung.....	21
2.2.2 Strukturierung.....	21
2.2.3 Statistische Analyse.....	22
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>23</b>
3.1 Allgemeine Daten.....	23
3.2 Pathologie.....	27
3.3 Rezidive, Potenz und Kontinenz.....	31

3.3.1 Rezidive.....	31
3.3.2 Potenz.....	36
3.3.3 Kontinenz.....	44
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>52</b>
4.1 Nervenerhaltende Zystektomie und postoperative Rezidivrate.....	52
4.2 Nervenerhaltende Zystektomie und postoperative Potenz und Kontinenz. .	57
4.2.1 Potenz.....	57
4.2.2 Kontinenz.....	62
4.3 Methodische Schwierigkeiten.....	65
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>67</b>
<b>6. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>69</b>
<b>7. Danksagung.....</b>	<b>86</b>

## Abkürzungsverzeichnis

BCG	Bacillus-Calmette-Guerin
BMI	Body-Mass-Index
Cis	Carcinoma in situ
CMV	Cisplatin, Methotrexat, Vinblastin
COPD	Chronic obstructive pneumatic disease
Cox-2-Hemmer	Cyclooxygenase-2-Hemmer
EAU	European Association of Urology
EHS	Erection hardness score
ICS	International Continence Society
IIEF	International index of erectile function
ISUP	International society of urological pathology
LASP-1	LIM und SH3-Domänen Protein
MVAC	Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin, Cisplatin
NMP-22	Nuclear matrix protein 22
NS	Nerve-sparing
NNS	Non-nerve-sparing
PSA	Prostata spezifisches Antigen
PUNLMP	Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential
SKAT	Schwellkörper-Auto-Injektions-Therapie
TUR-B	Transurethrale Resektion der Harnblase
TUR-P	Transurethrale Resektion der Prostata
TUUC	Transureteroureterocutaneostoma
UICC	International Union against Cancer
WHO	World Health Organisation

# 1. Einleitung

## 1.1. Das Urothelkarzinom

### 1.1.1. Ätiologie und Inzidenz

Etwa 260 000 Menschen erkranken weltweit jährlich an Harnblasenkrebs. Dieser stellt insgesamt den 7. häufigsten malignen Tumor dar. Beim Mann steht er an vierter und bei der Frau an achter Stelle der Krebserkrankungen. Er kommt bei Männern etwa dreimal so häufig wie bei Frauen vor (weltweite Ratio 3,5:1). In den Industrieländern, vor allem in den USA und in der EU, kommt Blasenkrebs sechsmal häufiger vor als in den Entwicklungsländern (Eble et al. 2004). Der Altersgipfel liegt bei 65-70 Jahren (Hautmann u. Hautmann 2010).

Wichtigster Risikofaktor ist das Rauchen, das für ca. 66 % der bösartigen Neubildungen in der Harnblase beim Mann und zu 30 % bei der Frau verantwortlich ist. Es wurde vor über 50 Jahren als Risikofaktor anerkannt (Lilienfeld u. Levin 1956). Das Tumorrisiko bei Rauchern ist viermal höher als bei Nichtrauchern (Freedman u. Silverman 2011). Hierfür ist wahrscheinlich das Karzinogen 2-Naphtylamin verantwortlich, das im Zigarettenrauch enthalten ist. Das relative Risiko von Rauchern, an Blasenkrebs zu erkranken, nimmt nach Abstinenz mit der Zeit kontinuierlich ab. Nach 15 Jahren entspricht es sogar wieder dem lebenslangen Nichtraucher. Berufliche Exposition verursacht 25 % der Harnblasenmalignome (Eble et al. 2004). Dieser Zusammenhang wurde 1895 erstmals durch den Chirurgen Ludwig Rehn beschrieben. Er vermutete den Farbstoff Anilin als Ursache (Rehn 1895). Ursächlich hierfür sind wahrscheinlich jedoch synthetische Farbstoffe, zu denen Benzidin und das weiter oben schon erwähnte 2-Naphthylamin gehören.

Ein weiterer Risikofaktor sind Karzinogene im Trinkwasser, wie z.B. Chlor und Arsen.

Bestrahlung erhöht ebenfalls die Wahrscheinlichkeit an Blasenkrebs zu erkranken.

Auch chronische Entzündungen, beispielsweise verursacht durch Steinleiden, häufige Harnwegsinfekte, oder Infektionen durch Schistosomen (diese verursachen vor allem Plattenepithelkarzinome) können das Risiko erhöhen. Dementsprechend ist in Regionen mit hoher Inzidenz an Schistosomeninfektionen (z.B. Ägypten) der prozentuale Anteil an Plattenepithelkarzinomen unter den Harnblasenkarzinomen höher (Eble et al. 2004). Auch Übergewicht, speziell ein BMI über 25 kg/m<sup>2</sup>, kann das Risiko für Harnblasenkrebs erhöhen (Leiba et al. 2012). Ebenso diskutiert wird ein Zusammenhang zwischen hohem BMI und schlecht differenzierten Prostatakarzinomen mit fortgeschrittenem Tumorstadium (Jentzmik et al. 2014). Ursächlich hierfür sind wahrscheinlich eine erhöhte Insulinresistenz und Entzündungsaktivität und veränderte Adipokin-Balance (Leptin, Adiponektin) bei chronisch gesteigerter Nahrungsaufnahme (Van Krusijdsijk et al. 2009).

Die regelmäßige Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika kann das Risiko, an Blasenkrebs zu erkranken, senken. Hierfür ist die Hemmung der COX-2 verantwortlich (Baris et al. 2013).

### **1.1.2 Pathologie**

Der häufigste maligne Tumor der Harnblase ist mit 84 % das Urothelkarzinom. Zu den übrigen 16 % zählen vor allem Plattenepithel- und Adenokarzinome, aber auch Sarkome und Lymphome kommen vor (Tab. 1).

Man unterscheidet zwischen invasivem und nicht invasivem Urothelkarzinom. Eine Besonderheit des Urogenitaltraktes und somit auch der Harnblase ist, dass das nicht invasive Karzinom in zwei Formen auftritt, nämlich als flaches urothelcarcinoma in situ entsprechend pTis und als nicht invasives papilläres Urothelkarzinom entsprechend pTa. Das invasive (infiltrative) Urothelkarzinom wird in der aktuellen WHO-Klassifikation (2004) in 14 Subtypen unterteilt. Neben dem klassischen Urothelkarzinom gibt es Urothelkarzinome z.B. mit squamöser (plattenepithelialer) und mit adenoider (drüsiger) Differenzierung. Das invasive

**Tabelle 1: WHO-Klassifikation von Tumoren des Harntraktes (Eble et al. 2004)**

<b>Urothelial tumours</b>
Infiltrating urothelial carcinoma with squamous differentiation with glandular differentiation with trophoblastic differentiation Nested Microcystic Lymphoepithelioma-like Lymphoma-like Plasmacytoid Sarcomatoid Giant cell Undifferentiated
Non-invasive urothelial neoplasias Urothelial carcinoma in situ Non-invasive papillary urothelial carcinoma, high grade Non-invasive papillary urothelial carcinoma, low grade Non-invasive papillary urothelial neoplasm of low malignant potential Urothelial papilloma Inverted urothelial papilloma
<b>Squamous neoplasms</b>
Squamous cell carcinoma Verrucous carcinoma Squamous cell papilloma
<b>Glandular neoplasms</b>
Adenocarcinoma Enteric Mucinous Signet-ring cell Clear cell Villous adenoma
<b>Neuroendocrine tumours</b>
Small cell carcinoma Carcinoid Paraganglioma Melanocytic tumours Malignant melanoma Nevus
<b>Mesenchymal tumours</b>
Rhabdomyosarcoma Leiomyosarcoma Angiosarcoma Osteosarcoma Malignant fibrous histiocytoma Leiomyoma Haemangioma Other
<b>Haematopoietic and lymphoid tumours</b>
Lymphoma Plasmacytoma
<b>Micellaneous tumours</b>
Carcinoma of Skene, Cowper and Littre glands Metastatic tumours and tumours extending from other organs

Urothelkarzinom geht überwiegend aus einem papillären nicht invasiven Karzinom hervor, kann sich aber auch aus einem flachen carcinoma in situ entwickeln. Bei papillären Karzinomen liegt in circa 45-65 % der Fälle ein begleitendes carcinoma in situ vor, welches die Prognose verschlechtert.

Urothelkarzinome treten in unterschiedlicher Differenzierung auf (Grading, G). Früher unterteilte man die papillären Karzinome in G1, G2 und G3 Tumoren, wobei G1 für eine gute Differenzierung (niedrig maligner Tumor) steht, das heißt, dass die Tumorzellen eine hohe Ähnlichkeit mit normalem Urothel haben. G2 bedeutet mittelgradige (mäßige) Differenzierung, G3 hingegen eine niedrige (schlechte) Differenzierung (hoch maligner Tumor). Seit 2004 existiert nach WHO (ISUP) ein neues Grading Schema für papilläre Tumoren, welches mit PUNLMP (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential) eine Zwischenkategorie zwischen Papillomen und Karzinomen vorsieht und die Karzinome in low grade und high grade einteilt (Eble et al. 2004) (Tab. 2). Das urothelcarcinoma in situ (cis) ist grundsätzlich schlecht differenziert (G3).

**Tabelle 2: WHO Grading 1973 und 2004 (Stenzl et al. 2012)**

<b>1973 WHO Grading</b>
Urothelial papilloma
Grade 1: well differentiated
Grade 2: moderately differentiated
Grade 3: poorly differentiated
<b>2004 WHO Grading</b>
Urothelial papilloma
Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUNLMP)
Low-grade papillary urothelial carcinoma
High-grade papillary urothelial carcinoma

Bei malignen Tumoren wird neben dem Grading ein Staging durchgeführt, welches die Tumorausdehnung beschreibt. Das klinische Staging wird durch das Präfix c gekennzeichnet, das pathologische Staging durch das Präfix p. Das Staging ist organspezifisch und erfolgt nach der TNM Klassifikation maligner Tumoren der UICC (International Union against Cancer) (Tab. 3).

**Tabelle 3: TNM-Klassifikation von Harnblasenkarzinomen (Wittekind et al. 2010)**

T – Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Ta	Nichtinvasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ („flat tumour“)
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
T2	Tumor infiltriert Muskulatur
	T2a Tumor infiltriert oberflächliche Muskulatur (innere Hälfte)
	T2b Tumor infiltriert tiefe Muskulatur (äußere Hälfte)
T3	Tumor infiltriert perivesikales Fettgewebe
	T3a Mikroskopisch
	T3b Makroskopisch (extravesikaler Tumor)
T4	Tumor infiltriert Prostata oder Uterus oder Vagina oder Becken- oder Bauchwand
	T4a Tumor infiltriert Prostata oder Uterus oder Vagina
	T4b Tumor infiltriert Becken- oder Bauchwand
N – Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in solitärem Lymphknoten, 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
N2	Metastase(n) in solitärem Lymphknoten, mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung, oder in multiplen Lymphknoten, keine mehr als 5 cm Durchmesser
N3	Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
M – Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

### 1.1.3 Diagnostik

Am Anfang steht eine manuell körperliche Untersuchung mit Palpation von Unterbauch, Nierenlager, Rektum und ggf. innerem Genital. Mit der Abdomensonographie können schnell, risikofrei und kostengünstig Organ- und Lymphknotenveränderungen erfasst werden.

Die Urinzytologie ist eine einfach durchzuführende, nicht invasive Untersuchung, um nach Tumorzellen zu suchen. Bei Verdacht auf ein Cis ist diese obligat, weil es makroskopisch schwer zu erkennen ist (Halling u. Kipp 2007).

Die nichtinvasive Diagnostik von Harnblasenkarzinomen durch Tumormarker am Urin ist Gegenstand aktueller Forschung und noch nicht Teil der routinemäßigen Untersuchung (Babjuk et al. 2011). Der Marker NMP-22 (nuclear matrix protein 22) eignet sich nicht zur standardisierten Diagnostik des Harnblasenkarzinoms, da er trotz höherer Sensitivität (Mowatt et al. 2010), eine sehr viel geringere Spezifität aufweist als die Urinzytologie (Ihm et al. 2007). Er kann jedoch in Nachsorgeuntersuchungen verwendet werden, um die Zeit bis zur nächsten Zystoskopie zu verlängern (Babjuk et al. 2012) (Lokeshwar et al. 2005). Mittels LASP-1 (LIM und SH3-Domänen Protein 1) könnten, sofern keine Harninfektionen oder Hämaturie vorliegen, Urothelkarzinome bald zuverlässig erkannt werden (Ardelt et al. 2012). Auch ein weiteres zytoskeletales Protein, Bradeion, das bislang als spezifisch bei kolorektalen Karzinomen und malignen Melanomen galt, könnte bald als Urinmarker auf Urothelkarzinome hinweisen (Tanaka et al. 2001) (Bongiovanni et al. 2012).

Mittels Urographie kann eine eventuelle intraluminale Tumorausdehnung erfasst werden. Auch Tumoren des oberen Harntraktes, die 5 % der Urothelkarzinome ausmachen, können hiermit dargestellt werden (Otto et al. 1993).

Wichtigste diagnostische Maßnahme ist die Zystoskopie. 1879 wurde sie erstmals durchgeführt. Neben der visuellen Inspektion des Blasenlumens können Biopsate zur histologischen Untersuchung entnommen, oder direkt bei zystoskopischem Verdacht eine transurethrale Tumoresektion (TUR-B) durchgeführt werden. Hierbei wird mit der Resektionsschlinge der Tumor entfernt und es werden zusätzlich getrennte Proben von Tumorgrund und Tumorrand entnommen und pathologisch untersucht. Es sollte in jedem Fall Wandmuskulatur im Resektat enthalten sein, um korrekte Aussagen zur Invasionstiefe zu ermöglichen (Stenzl et al. 2012) (Hautmann u. Hautmann 2010). Die TUR-B ist somit sowohl eine diagnostische als auch therapeutische Maßnahme. Es wird außerdem empfohlen, randomisierte Biopsien aus den unauffällig erscheinenden Harnblasenabschnitten zu entnehmen, da das flache carcinoma in situ in der Zystoskopie häufig nicht erkannt werden kann (Halling u. Kipp 2007).

Die Sensitivität der Zystoskopie kann durch Fluoreszenz mittels 5-

Aminolevulinsäure oder Hexaminolevulinsäure (Hexvix) erhöht werden, insbesondere können auch in situ Karzinome besser dargestellt werden (Kriegmair et al. 1996) (Bertrand et al. 2012)

Bei muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen ist ein weiteres Staging durch CT- oder MRT-Untersuchung angezeigt. Hierdurch können Lymphknoten- und Organmetastasen ab 1 cm Größe erkannt werden (Stenzl et al. 2012). Szintigraphisch kann nach Knochenmetastasen gesucht werden.

### **1.1.4 Therapie**

Die Therapie des Harnblasenkarzinoms ist stadienabhängig. Abhängig davon, ob es sich um ein oberflächliches (pTa, pT1), ein muskelinvasives oder organüberschreitendes (pT2, pT3) oder ein bereits metastasiertes Karzinom handelt, wird ein unterschiedlicher Therapieweg eingeschlagen (Hautmann u. Hautmann 2010). Die aktualisierten Leitlinien der deutschen Krebsgesellschaft von 2011 zählen zu den oberflächlichen Tumoren auch das carcinoma in situ (Babjuk et al. 2011).

#### ***1.1.4.1 Oberflächliches Harnblasenkarzinom***

Bei 75 % der Patienten liegt bei Diagnosestellung ein oberflächlicher Tumor vor.

Entsprechend den Leitlinien der deutschen Krebsgesellschaft erfolgt die Behandlung eines oberflächlichen Karzinoms trotz hoher Rezidiv- und Progressionsraten in ein muskelinvasives Karzinom durch TUR-B. Nach der TUR-B wird innerhalb von 24 Stunden eine lokale Chemotherapie beispielsweise gegen eventuell abgeschilferte Tumorzellen empfohlen (Andreesen et al. 2008). Bei einem carcinoma in situ wird meist BCG (Bacillus-Calmette-Guerin), bei pTa und pT1-Tumoren bevorzugt Mitomycin und Epirubicin instilliert (Lamm et al. 2000) (Hautmann u. Hautmann 2010).

Ein bis vier Wochen später wird in der Regel nachreseziert. Falls keine weiteren Tumorabschnitte vorliegen, kann von einer örtlichen R0-Resektion ausgegangen werden (R0 = kein residualer Tumor).

Oberflächliche Tumoren mit schlechter Differenzierung weisen eine wesentlich ungünstigere Prognose auf. Sie stellen somit eine besondere Gruppe der oberflächlichen Tumoren dar. Rezidiert ein T1G3-Tumor innerhalb von drei bis sechs Monaten, kann die Zystektomie indiziert sein. Dies ist auch beim carcinoma in situ der Fall, wenn es auf die BCG-Installation nicht anspricht (Andreesen et al. 2008) (Herr u. Sogani 2001).

#### **1.1.4.2 Muskelinvasives / organüberschreitendes Harnblasenkarzinom**

In 20 % der Fälle liegt bei Diagnosestellung ein muskelinvasiver oder organüberschreitender Tumor vor. Hier stellt die radikale Zystoprostatektomie mit extendierter pelviner Lymphadenektomie die Therapie der Wahl dar (Stenzl et al. 2011).

Die perioperative Mortalitätsrate der Zystektomie hat sich von 7-14 % Anfang der 80er Jahre auf 2-5 % reduziert (Stein et al. 2001). Eine neoadjuvante und/oder adjuvante Chemotherapie bewirkt einen signifikanten Überlebensvorteil von mindestens 5 % bei pT3 und pT4 Tumoren (Andreesen et al. 2008). Bestrahlung hingegen hat keinen positiven Einfluss auf die Überlebensrate (Stenzl et al. 2011).

#### **1.1.5.3 Metastasiertes Harnblasenkarzinom**

In 5 % der Fälle liegt bei Diagnosestellung ein bereits metastasiertes Harnblasenkarzinom vor (Hautmann u. Hautmann 2010). Nach den EAU-Guidelines (European Association of Urology) liegt dieser Prozentsatz mit 10-15 % etwas höher (Stenzl et al. 2012). Es wird in der Regel nicht operiert, sondern chemotherapeutisch behandelt. Gegenwärtig sind Gemcitabine und Cisplatin die

erste Wahl (Andreesen et al. 2008).

### **1.1.5 Prognose**

Die wichtigsten Prognosefaktoren bei Urothelkarzinomen sind Tumortiefe (T-Stadium), Differenzierung (G) und Nodalstatus (N). Weitere prognoseverschlechternde Faktoren sind eine TumorgroÙe über drei Zentimeter (nach den Leitlinien der deutschen Krebsgesellschaft 2004 über fünf Zentimeter), Multifokalität, Invasion der Urethra und ein begleitendes carcinoma in situ (Weizer u. Wasco 2009) (Cho u. Seo 2009) (Eble et al. 2004). Beim carcinoma in situ tritt bei 3/4 der Patienten ein Tumorprogress auf bei einer 5-Jahres-Mortalität von 60 % (Hautmann u. Hautmann 2010). Bei oberflächlichen, gut bis mäßig differenzierten (low grade), nicht invasiven, papillären Karzinomen liegt die 5-Jahres-Überlebensrate hingegen bei 90 % (Wetterauer u. Rüdiger 1995). Die 5-Jahres-Überlebensrate von operativ behandelten, muskelinvasiven Karzinomen der Harnblase beträgt 33-73 % (Herr et al. 2007). Ohne Lymphknotenbefall liegt die 5-Jahres-Überlebensrate von T2-Tumoren bei 80 % und von T3-Tumoren bei circa 60 %. Eine Metastasierung (N+ oder M+) bedeutet für den Patienten nur noch eine minimale Chance länger als ein Jahr zu leben (Hautmann u. Hautmann 2010).

Bei transurethral resezierten Karzinomen sollte in den ersten drei Jahren vierteljährlich eine Nachsorge durch Zystoskopie und Urinzytologie erfolgen (Wetterauer u. Rüdiger 1995).

### **1.1.6 Geschichte**

„Kein Gebiet hat, dank der Einführung der Antisepsis, in den letzten Decennien einen solch rapiden und grossartigen Umschwung erfahren wie dasjenige der Peritonealoperationen, und trotzdem ist auch auf diesem immerhin noch kein vollkommener Abschluss erzielt.“ (Bardenheuer 1887 a)

Am 13.01.1887 fand im Kölner Bürgerhospital die erste Blasenexstirpation der Medizingeschichte durch Bernhard Bardenheuer statt (Dietrich 2004).

Es handelte sich um eine totale Zystoprostatektomie. Der Eingriff dauerte 75 min.

"Ich hatte vor, die beiden Ureteren in den Mastdarm zu implantieren, da ich indes den linken nicht fand, so gab ich dieses Bemühen auf, zumal der Patient sehr schwach war und das Bindegewebe stark venös blutete. Die Wunde wurde daher mit Schwämmen ausgestopft, wodurch einestheils die Blutung gestillt wurde, andernteils der Urin aufgefangen werden sollte." (Bardenheuer 1887 b)

Am 27.01.1887 verstarb dieser Patient an einer Urämie.

"Wenngleich ein solch operierter Fall einen ungünstigen Verlauf nahm, so hat er doch gezeigt, dass die totale Blasenexstirpation leicht auszuführen ist." (Bardenheuer 1887 b)

### **1.1.7 Operationstechnik heute**

Die radikale Zystektomie bedeutet für den Mann in der Regel die Entfernung von Harnblase, Prostata und Samenblasen (radikale Zystoprostatovesikulektomie). Bei der Frau werden neben Harnblase häufig Uterus, Adnexen und ein Teil der Vagina entnommen. Die Ureteren werden bei beiden Geschlechtern nur bei positivem Absetzungsrand mitentfernt (Andreesen et al. 2008). Ausserdem wird eine bilaterale Lymphadenektomie durchgeführt, deren Ausmaß allerdings strittig ist. Im Allgemeinen wird im Rahmen der pelvinen Lymphadenektomie sämtliches Lymph- und Bindegewebe, entlang der A. iliaca externa bis zum Ligamentum inguinale entfernt. Nun wird die gesamte Fossa obturatoria und die A. iliaca interna von Lymph- und Bindegewebe befreit: die sogenannte extendierte Lymphadenektomie (Madersbacher et al. 2004).

Nach Zehnder et al. bringt eine noch weitergehende Lymphadenektomie bis über das mittlere obere Drittel der Aa. iliaca communes, bis zur A. iliaca inferior: die sogenannte superextendierte Lymphadenektomie keinen weiteren Überlebensvorteil (Zehnder et al. 2011).

Für das weitere operative Vorgehen muss überlegt werden, auf welche Weise der Urin nach Entfernung der Harnblase abgeleitet werden soll. Prinzipiell kann der Urin über die Bauchwand, rektosigmoidal oder urethral abgeleitet werden (Gakis u. Stenzl 2010).

Man unterscheidet zwischen nicht kontinenter und kontinenter Harnableitung (Hautmann 2010).

Zu den nicht kontinenten Formen der Harnableitung zählen Ureter-Haut-Fisteln (Transureteroureterocutaneostoma, TUUC), bei denen die Ureteren direkt in die Hautdecke implantiert werden und Conduits (Ileum Conduit, Kolon Conduit), bei denen ein Dünn- oder Dickdarmsegment als Verbindungsstück zwischen Ureteren und Bauchdecke geschaltet und der Urin über einen externen Stomabeutel aufgefangen wird (Hautmann 2010). Das 1950 von Bricker vorgestellte Ileum-Conduit ist bis heute die am häufigsten durchgeführte Harnableitung nach Zystektomie mit der geringsten Komplikationsrate (Lee et al. 2014) (Bricker 1950) (Hautmann 2010).

Die kontinenten Formen der Harnableitung werden in nicht orthotopen und orthotopen Blasenersatz unterteilt. Nicht orthotop sind die Ureterosigmoideostomie und der Ileoanale-Pouch bzw. Ileozäkal-Pouch (Hautmann 2010). Bei der Ureterosigmoideostomie, die erstmals 1911 vorgestellt wurde (Pannek u. Senge 1998), werden die Ureteren direkt mit dem Sigma anastomosiert, wobei der anale Sphinkter für die Kontinenz verantwortlich ist.

Beim Pouch wird ein kontinentes Reservoir aus einem Darmsegment erstellt und zwischen Ureteren und Bauchdecke geschaltet, es muss jedoch im Gegensatz zum Ileum-Conduit durch Selbstkatheterismus entleert werden (Lee et al. 2014).

Einen orthotopen Blasenersatz stellt die Neoblase dar. 1893 wurde durch Rosenberg erstmals ein Stück Ileum als Blasenersatz verwendet. Auch heute noch wird Ileum bevorzugt, aber auch Magen, Duodenum, Jejunum und Kolonabschnitte können prinzipiell verwendet werden. Die Neoblase bietet neben der Reservoirfunktion die Möglichkeit der Harnableitung auf natürlichem Wege. Sie ist die Methode, die bisher am ehesten der natürlichen Harnableitung entspricht. Voraussetzungen sind allerdings ein intakter Sphinkter externus und ein

tumorfreier urethraler Absetzungsrand (im Schnellschnitt) (Hautmann 2010) (Gakis u. Stenzl 2010). Die Blasenentleerung erfolgt unter Zuhilfenahme der Bauchpresse. Eine befriedigende Kontinenz stellt sich häufig erst Wochen oder Monate post operationem ein, wobei es hierfür zusätzlicher Maßnahmen in Form von Physiotherapie zur Kräftigung der Beckenbodenmuskulatur bedarf. Deshalb ist von Seiten des Patienten eine hohe Compliance erforderlich. Das größte Problem bei kleinem Reservoir ist die nächtliche Inkontinenz (Wenderoth et al. 1989).

Unter den verschiedenen Techniken zur Erstellung einer Ileum-Neoblase erreichten die von Hautmann und Studer vorgestellten Modifikationen große Popularität (Hautmann et al. 1988) (Studer et al. 1988).

Zusammen mit der nervenerhaltenden Zystektomie stellt die Neoblase heutzutage die bestmögliche Versorgung nach muskelinvasiven oder hoch malignen, nicht invasiven Harnblasenkarzinomen dar.

Beidseits dorsolateral der Prostata verläuft ein Gefäß-Nerven-Bündel, welches bei der radikalen Zystoprostektomie meist beschädigt wird. Dies führt häufig zu postoperativer Impotenz und Inkontinenz, da der Sphincter externus von Nervenfasern innerviert wird, die in diesem Gefäß-Nerven-Bündel verlaufen.

Seit 1983 wird häufig nervschonend operiert. Dieses Verfahren wurde von Dr. Patrick Walsh in Baltimore für die Prostatektomie entwickelt (Walsh et al. 1983). Die Zystoprostektomie entspricht diesbezüglich der nervschonenden Prostatektomie, da der zu Impotenz führende anatomische "gefährliche" Bereich bei der Entnahme der Prostata lädiert werden kann. Bei einer nervschonenden Operation wird versucht, das Gefäß-Nerven-Bündel unversehrt zu lassen. Erhalt von Potenz und Kontinenz sind hierbei die treibende Zielsetzung.

Voraussetzung hierfür sind tumorchirurgische Aspekte, das heißt auf der Seite der beabsichtigten Nervenschonung darf sich kein Tumor befinden und beidseitige Nervenschonung ist nur bei Karzinomen am Blasendom oder der Blasenvorderwand erlaubt (Danuser et al. 2009).

Eine Zystoprostektomie unter Erhalt der beidseitigen Samenblasen (Hautmann, et al. 2010), ebenso wie eine Zystektomie unter Erhalt von Prostata und

Samenblasen, haben sich nicht bewährt (Hautmann u. Stein 2005).

Eine weitere operative Therapiemöglichkeit ist die Blasenteilresektion. Diese kann nur bei solitären, muskelinvasiven Tumoren durchgeführt werden, die nicht mit einem cis assoziiert sind und sich im Bereich des Blasendachs befinden. Da Harnblasenkarzinome häufig multifokal wachsen, wird sie dementsprechend nur bei wenigen Patienten angewandt (z.B. Urachuskarzinom) (Holzbeierlein et al. 2004). „Bei Patienten mit hoher Lebenserwartung und geringem Operationsrisiko scheint es zum jetzigen Zeitpunkt nicht gerechtfertigt, eine radikale Operation auszuschließen.“ (Hautmann u. Hautmann 2010)

Neben offener Operation kann auch laparoskopisch operiert werden und zwar manuell oder roboterassistiert. Seit 1992 ist durch das Da Vinci®-Chirurgiesystem eine minimalinvasive, roboterassistierte Operationsmethode im Einsatz (Parra et al. 1992). Dieses Verfahren wird in Deutschland zunehmend eingesetzt.

## ***1.2 Potenz, Erektion und erektile Dysfunktion***

Die Erektion wird durch ein komplexes Zusammenspiel psychologischer, neurologischer, hormoneller und vaskulärer Faktoren verursacht (Walsh u. Donker 1982). Bezogen auf den nervalen Anteil bedeutet dies einen Einfluss von supraspinalen, kortikalen System, somatosensorischem und autonomen Nervensystem (Dean u. Lue 2005).

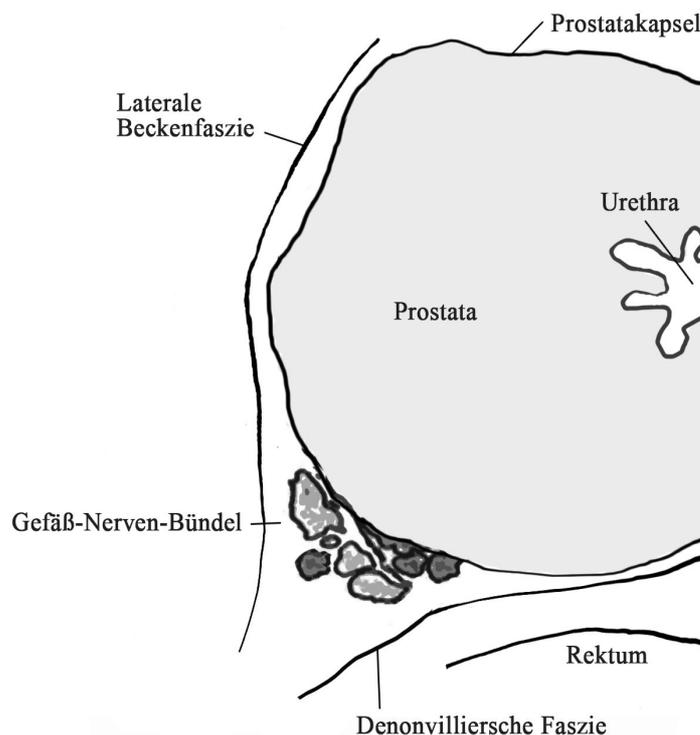
Sensibel wird der Penis durch den N. dorsalis penis, ein Ast des N. pudendus, innerviert. Dieser erreicht über die Hinterwurzeln die Rückenmarkssegmente S2-S4. Motorische Efferenzen des N. pudendus ziehen zur Beckenbodenmuskulatur (M. bulbocavernosus und M. Ischiocavernosus) (Töndury 1981).

Der Sympathikus (Th11-L2) und der Parasympathikus (S2-S4) bilden im kleinen Becken gemischte autonome Plexus (Plexus hypogastricus superior et inferior, Plexus prostaticus, Plexus vesicalis), aus denen unter anderem die parasympathischen Nn. erigentes hervorgehen und die Nn. cavernosi, die im Gefäß-Nerven-Bündel dorsolateral der Prostata entlangziehen (Walsh u. Donker

1982) (Walsh et al. 1983).

Ausschlaggebend für die Erektion sind die parasympathischen Nn. erigentes (Giuliano et al. 1995), die über eine Veränderung der Blutzufuhr die Tumescenz hervorrufen (Jünemann 1989). Die Anschwellung beziehungsweise Detumescenz wird im Gegensatz hierzu vor allem sympathisch gesteuert. Im entspannten Zustand ist die glatte Muskulatur kontrahiert mit minimalem arteriellen Zufluss.

Die Prostata ist von einer derben Kapsel umgeben. Diese wird lateral von der Faszia diaphragmatis pelvis superior und dorsal von der Denonvillierschen Faszie bedeckt. Zwischen der Kapsel und den Faszien verlaufen die neurovaskulären Strukturen (Rauber u. Kopsch 1987), die im Rahmen der radikalen Zystektomie häufig beschädigt werden (Abb. 1).



**Abbildung 1: Verlauf des neurovaskulären Bündels der Harnblase (eigene Zeichnung)**

Die Häufigkeit von Erektionsstörungen nimmt mit steigendem Lebensalter zu.

Impotenz wird am häufigsten somatisch verursacht (50-80 %). Hierzu zählen unter anderem vaskuläre und neurogene Ursachen. Nur zu 30 % sind psychische Faktoren alleine verantwortlich. In den übrigen Fällen liegen Mischformen vor. Vor allem Beckenoperationen, Diabetes mellitus und Radiotherapie können zu einer neurogenen oder vaskulären Impotenz führen (Naumann et al. 2010). Vaskuläre Schäden entstehen auch durch Nikotinabusus und sämtlichen anderen zu Arteriosklerose führenden Grundleiden (Wetterauer 1995). Thompson et al. beschreiben die erektile Dysfunktion als einen Vorboten von kardiovaskulären Erkrankungen (Thompson et al. 2005). Sie kann beispielsweise durch Hypertonie ausgelöst werden (Nunes et al. 2012). Die kavernöse Dysfunktion durch Degeneration der glatten Muskulatur oder Störungen im venookklusiven Mechanismus ist jedoch die Hauptursache für eine erektile Dysfunktion (Naumann et al. 2010). Endokrine Ursachen sind eher selten.

Zur qualitativen und quantitativen Erfassung von Potenzstörungen sind neben nichtinvasiven Verfahren wie Anamnese, körperlicher und endokrinologischer Untersuchung, gering invasive Messungen, wie zum Beispiel die nächtliche penile Tumescenz (NPT), Schwellkörperinjektionstestung und die Sonographie der Gefäße von Bedeutung. Eine invasive Diagnostik (Kavernosometrie und -graphie, Penisangiographie) wird nur bei speziellen Fragestellungen durchgeführt.

Klassifiziert werden kann mittels des Schwellkörper-Pharmakotests (SKAT). Hierbei wird durch Injektion vasoaktiver Substanzen eine weitgehend physiologische Erektion herbeigeführt. Es können so vor allem vaskuläre Defekte festgestellt werden, da die nervale Stimulation umgangen wird (Naumann, van der Horst, et al. 2010). Je nach Reaktion unterteilt man in SKAT-Responder und SKAT-Non-Responder (Behre et al. 2000).

Der EHS (erection hardness score) bewertet die Härte der Erektion auf einer Skala von eins bis vier (wobei Stufe vier den härtesten Grad beschreibt). Die Patienten können mit diesem reliablen Test auf einfache Art ihre Erektion bewerten und bei Behandlung gegebenenfalls Fortschritte erkennen (Mulhall et al. 2007).

Auch der International Index of erectile function (IIEF) stellt ein wichtiges

Klassifikationssystem dar. Dies ist ein Patientenfragebogen, der 15 Fragen bezüglich des Sexuallebens (Erektionsfähigkeit, Fähigkeit einen Orgasmus zu haben, sexuelles Verlangen, sexuelle Befriedigung, ganzheitliche Befriedigung) umfasst (Rosen et al. 1997). Es gibt auch eine Kurzversion mit fünf Fragen, den IIEF-5. Ein Nachteil dieses Fragebogens ist jedoch, dass er häufig unzureichend ausgefüllt wird (Wiltink et al. 2003) und er sich lediglich an heterosexuelle Männer wendet, die in einer Partnerschaft leben (Rosen et al. 2002). Der Test wurde ursprünglich in englischer Sprache entwickelt, die deutsche Übersetzung weist aber ebenfalls eine gute Reliabilität auf mit jedoch leicht veränderter Gewichtung zu den abgefragten Aspekten (Wiltink et al. 2003).

### **1.3 Kontinenz und Inkontinenz**

Die Steuerung der Harnblasenentleerung ist ein komplexes neural-muskuläres Geschehen. Die Innervation der Harnblase und ihrer Sphinkter erfolgt sowohl willkürlich als auch autonom. Der Plexus vesicalis, der aus dem Plexus hypogastricus inferior hervorgeht und sowohl sympathische als auch parasympathische Fasern enthält, innerviert die Blase autonom (Mersdorf et al. 2010).

Der Parasympathikus ist für die Blasenentleerung zuständig. Er bewirkt die Öffnung des Blasensphinkters (M. sphincter internus) und die Kontraktion der Blasenmuskulatur (M. detrusor vesicae). Der Sympathikus bewirkt das Gegenteil. Auf seinen Impuls hin schließt der innere Sphinkter und die Blasenmuskulatur erschlafft. Mit dem externen Blasensphinkter kann der Harn willkürlich zurückgehalten werden (*Rauber u. Kopsch 1987*). Dieser besteht aus quergestreifter Muskulatur und ist Teil des Beckenbodens. Er wird von den Nn. perineales innerviert, die aus dem N. pudendus stammen. Beide Sphinkter sind für die Kontinenz verantwortlich (Jünemann et al. 1987). Der innere Sphinkter ist beim Mann jedoch hauptsächlich zur Verhinderung einer retrograden Ejakulation verantwortlich. Die Beckenbodenmuskulatur wirkt synergistisch auf die Funktion des externen Sphinkters und trägt somit auch zur Kontinenz bei (Mersdorf et al.

2010).

Es gibt verschiedene Formen von Inkontinenz, die auf den Vorgaben der International Continence Society (ICS) basieren. Unterschieden werden eine Belastungsinkontinenz (Stressinkontinenz), bei der es zu ungewolltem Urinabgang während körperlicher Belastungssituationen kommt. Hierbei wird im Gegensatz zur Dranginkontinenz zuvor kein Harndrang verspürt. Inkontinenz kann auch beim Syndrom der überaktiven Blase auftreten, die urodynamisch durch eine Detrusorhyperaktivität gekennzeichnet ist. Häufig handelt es sich allerdings um eine Mischharninkontinenz, die einerseits mit imperativem Harndrang und auf der anderen Seite mit körperlicher Belastung, Niesen, Husten oder Lachen verbunden ist (Höfner u. Jonas 2010).

Ursachen für eine Inkontinenz bei Älteren sind Störungen der nervalen Miktionskontrolle, Nebenwirkungen von Medikamenten und psychische Einflüsse. Die nichtinhibierte neurogene Blasenfunktionsstörung spielt dabei die größte Rolle (Füsgen 1991).

Um den Schweregrad der Inkontinenz standardisiert zu beurteilen, gibt es verschiedene Möglichkeiten.

Belastungsinkontinenz kann entsprechend ihrer Ausprägung in drei klinische Schweregrade unterteilt werden nach Ingelman-Sundberg (Ingelman-Sundberg 1952).

Das Ausmaß der Inkontinenz kann im einfachsten Fall durch die Anzahl der verwendeten Vorlagen bestimmt werden.

Es kann unter standardisierten Bedingungen das Windelgewicht gemessen werden und dementsprechend das abgegangene Urinvolumen erfasst werden (Vorlage-Wiegetest). Die entsprechenden Schweregrade sind mit deren Gewicht korreliert (Tab. 4) (Höfner u. Jonas 2010).

**Tabelle 4: Einteilung der Inkontinenz in Schweregrade (modifiziert nach Höfner u. Jonas 2010)**

Klinischer Grad (nach Ingelman-Sundberg, Stamey)	
I	Beim Husten, Niesen, Pressen, schweres Heben
II	Bei Bewegung oder Lageveränderung: Aufstehen, Setzen, Gehen
III	Im Liegen
Vorlagenanzahl	
Windel-Test (Zunahme Gewicht der Vorlage nach Übungsprogramm)	
Grad 1	Harnverlust bis 2 ml
Grad 2	Harnverlust 2-10 ml
Grad 3	Harnverlust 10-50 ml
Grad 4	Harnverlust über 50 ml

## **1.4 Fragestellung**

Seit 2003 wird die Harnblase als Therapie des Harnblasenkarzinoms in Ulm nervenerhaltend operiert.

In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, wie sich diese Operationsmethode auf die postoperative Rezidivrate, sowie postoperative Potenz und Kontinenz auswirkt.

Gewährleistet die modifizierte Operationstechnik ausreichende onkologische Sicherheit und ist sie hinsichtlich der postoperativen Lebensqualität überlegen?

Haben Alter, Tumorpathologie, perioperative Parameter oder Nebenbefunde wie inzidentelle Prostatakarzinome oder Begleiterkrankungen eine Bedeutung?

## **2. Material und Methoden**

### ***2.1 Patientenselektion***

In der urologischen Abteilung der Universitätsklinik Ulm wurde zwischen dem 01.02.2003 und dem 14.10.2010 bei 332 Männern mit Harnblasenarzinom eine radikale Zystoprostatektomie offen chirurgisch durchgeführt. Bei 91 dieser Patienten erfolgte diese Operation erektionsprotektiv in nervenschonender Technik. Nur ein Patient war bereits präoperativ impotent, weshalb er aus den Berechnungen zur Potenz ausgeschlossen wurde.

Bis auf vier Patienten, bei denen ein Ileum-Conduit angelegt wurde, erfolgte bei allen weiteren die Anlage einer Ileum-Neoblase. Bei einem Patienten konnte diese nicht nach Hautmann durchgeführt werden, sondern musste wegen einer zu kurzen Mesenterialwurzel nach Camey II angelegt werden. Auch diese vier Patienten mit inkontinenter Harnableitung wurden aus den Berechnungen herausgenommen.

Somit bleiben 86 Patienten, deren Daten in der vorliegenden Arbeit ausgewertet wurden.

Allen Patienten wurden im ersten und zweiten postoperativen Jahr Nachsorgeuntersuchungen im Abstand von drei Monaten, im dritten und vierten Jahr im Abstand von sechs Monaten empfohlen und ab dem fünften Jahr eine jährliche Kontrolle.

Die Patienten wurden zwischen drei und 128 Monaten nachbeobachtet.

Acht Patienten führten keine der Nachsorgeuntersuchungen in der urologischen Abteilung der Uniklinik Ulm durch. Bei weiteren sechs Patienten waren lediglich Nachsorgeintervalle bis zu 18 Monaten dokumentiert. Fünf weitere Patienten wurden nur bis zu zwei Jahre nachuntersucht. Diese insgesamt 19 Patienten wurden aus den Untersuchungen zum 3-Jahres-Follow-up hinsichtlich der Rezidive ausgeschlossen. Es verbleiben diesbezüglich somit 67 Patienten.

Bei 29 Patienten konnten Angaben zur postoperativen Potenz nicht erhoben

werden, sie wurden aus den Berechnungen bezüglich der Potenz herausgenommen; vier Patienten, bei denen Daten zur Kontinenz nicht erhoben werden konnten, wurden aus den Berechnungen zur Kontinenz ausgeschlossen.

## **2.2 Daten**

### **2.2.1 Erhebung**

Diagnosen und Operationen werden an der urologischen Universitätsklinik Ulm mit dem Patientenverwaltungsprogramm „business warehouse“ von SAP kodiert. Es konnten alle Patienten mit entsprechendem Code vollständig selektiert werden und die zugehörigen Akten anhand des Geburtsdatums und des Namens im Archiv aufgesucht werden. Hinsichtlich postoperativer Rezidive im 3-Jahres-Follow-up konnten bei 34 Patienten fehlende Angaben durch telefonische Befragung nacherhoben werden. Bezüglich Potenz und Kontinenz wurden bei 26 Patienten fehlende Daten telefonisch vervollständigt.

### **2.2.2 Strukturierung**

Die erhobenen Daten wurden zunächst in einer Exeltabelle erfasst und auf Vollständigkeit überprüft. Es wurden Geburtsdatum, Körpergröße und -gewicht, Begleiterkrankungen, Operationszeitpunkt und -dauer, Blutverlust, Aufenthaltsdauer sowie Blutwerte und mikrobiologische Befunde eingetragen. Außerdem wurden alle pathologischen Angaben bezüglich Harnblase und Prostata erfasst. Informationen zur Nachbeobachtungszeit, Auftreten eines Rezidivs oder einer Metastase, Erektionsfähigkeit und Kontinenz wurden ebenfalls notiert.

Aus dem gesamten Spektrum der Begleiterkrankungen wurden für die Fragestellung der vorliegenden Arbeit relevante Krankheiten selektiert und in Untergruppen zusammengefasst.

Anschließend wurden diese qualitativen Daten für die Computerauswertung numerisch kodiert.

Bezüglich Tumortyp und TNM-Klassifikation wurde der pathologische Befund des Zystektomiepräparates ausgewertet. Da Tumorausdehnung und Differenzierung der vorausgegangenen TUR-B-Präparate vom Befund am Zystektomiepräparat differieren können, wurden auch diese Daten berücksichtigt.

Die Angaben zum Ausmaß der Erektion stützten sich auf den Internationalen Erektionsindex (IIEF-5) (Rosen et al. 1997). Da in den Krankenakten bezüglich Potenz spezifizierende Angaben über den Einsatz von Hilfsmitteln angegeben waren, wurde die Gruppe der Patienten mit postoperativ erhaltener Potenz unterteilt in „Potenz ohne Hilfsmittel“ und „Potenz mit Hilfsmitteln“, die Patientengruppe mit erektiler Dysfunktion in „Impotenz trotz Hilfsmitteln“ oder „Impotenz ohne Versuch von Hilfsmitteln“.

Hinsichtlich der Inkontinenz fanden sich Angaben zum klinischen Schweregrad nach Ingelman-Sundberg (Ingelman-Sundberg 1952), sowie auch Angaben zur Anzahl der benötigten Vorlagen. Patienten mit einem Schweregrad 1 nach Ingelman-Sundberg, mit maximal ein bis zwei Vorlagen pro Tag oder mit nächtlicher Kontinenz mit Wecker wurden für die Auswertung als kontinent eingestuft. War bei einem Patienten Grad 1-2 dokumentiert, wurde dieses als Grad 2 gewertet. Grad 2 und Grad 3 wurden als inkontinent zusammengefasst.

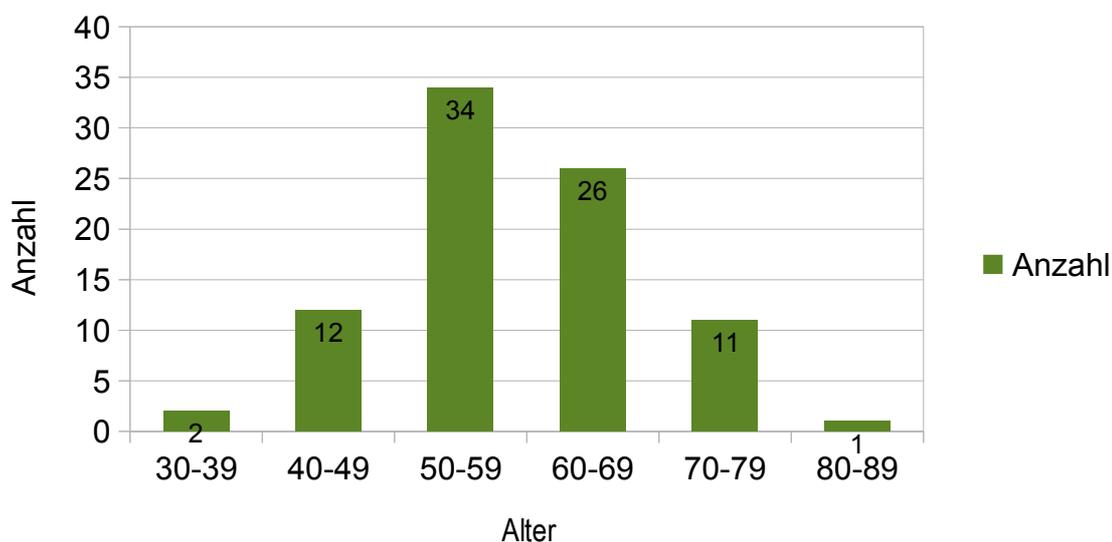
### **2.2.3 Statistische Analyse**

Die Daten wurden deskriptiv statistisch ausgewertet. Dazu werden bei qualitativen Merkmalen absolute und relative Häufigkeiten angegeben und für quantitative Merkmale wurden Median, Minimum und Maximum, Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Die grafische Darstellung erfolgt mit Säulendiagrammen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Allgemeine Daten

Insgesamt wurde zwischen dem 01.02.2003 und dem 14.10.2010 bei 332 Patienten an der Urologischen Universitätsklinik Ulm eine radikale Zystoprostektomie durchgeführt. Bei 91 davon erfolgte diese in nervenerhaltender Technik, was einem Anteil von 27,4 % entspricht, wobei die Daten von 86 Patienten ausgewertet wurden. Die Patienten wurden zwischen drei und 128 Monaten nachbeobachtet. Das mediane Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Operation bei 58 Jahren, wobei der jüngste Patient 31 und der älteste 84 Jahre alt war. 96,5 % der Patienten, die sich in der urologischen Klinik operieren ließen, hatten ein Alter zwischen 40 und 79 Jahren (Abb. 2). Der mittlere Body-Mass-Index (BMI) des vorliegenden Kollektivs betrug 26. Im Durchschnitt mussten die Patienten 29 Tage stationär nachbetreut werden. Hiervon verbrachten sie im Mittel 7,5 Tage auf der intermediate care Station. Ein Patient konnte schon nach knapp zwei Wochen entlassen werden (13 Tage) (Abb. 3).



**Abbildung 2: Altersverteilung (Standardabweichung  $\pm 10,1$  Jahre, 25 %-Quantil 51 Jahre) bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**

Prä- und postoperativ wurden die Blutwerte bestimmt. Der Hämoglobinwert sank durch den operativen Eingriff im Durchschnitt um 4,5 von 14,8 auf 10,3 g/dl. Der Kreatininwert stieg hingegen um durchschnittlich 7,7 Mikromol pro Liter an. Dies bedeutete einen Sprung von 91,3 auf 99,0 Mikromol pro Liter. Der mittlere Blutverlust bei der Zystektomie betrug knapp einen Liter bei einer durchschnittlichen Operationszeit von circa fünf Stunden. Die schnellste Operation wurde in drei Stunden durchgeführt. Für die längste Operation wurden knapp zehn Stunden benötigt.

Bei 68,6 % der Patienten lagen präoperative Begleiterkrankungen vor (Tab. 6). Die sehr häufigen kardiovaskulären Begleiterkrankungen umfassten Koronare Herzkrankheit, Hypertonie, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Mitralklappeninsuffizienz, eingeschränkte Linksventrikuläre Funktion, Herzspitzenthrombose und Faktor V-Leiden. An Stoffwechselerkrankungen traten Hypo- und Hyperthyreose, Struma nodosa, Diabetes mellitus, Hyperurikämie, Hyperlipoproteinämie und Hämochromatose auf. Vorkommende pneumologische Erkrankungen waren chronische Bronchitis, COPD und Asthma. An zusätzlichen relevanten urologisch-nephrologischen Erkrankungen fand sich eine Niereninsuffizienz und Zustand nach Semikastration bei Hodentumor. Selten traten Begleiterkrankungen des autoimmunen bzw. allergischen Formenkreises auf wie Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und Psoriasis.

Besonders kardiovaskuläre- und Stoffwechselerkrankungen traten gehäuft auf (Tab. 5).

**Tabelle 5: Art und Verteilung der nicht neoplastischen Begleiterkrankungen bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**

Begleiterkrankung	Anzahl	Prozent
Kardiovaskulär	38	39,6
Metabolisch	29	30,2
Pneumologisch	12	12,5
Urologisch	12	12,5
Allergisch/Autoimmun	2	2,1
Alkohol	1	1
Tumor	2	2,1
Gesamt	96	100

**Tabelle 6: Anzahl der nicht neoplastischen Begleiterkrankungen bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**

Anzahl der Begleiterkrankungen	Anzahl	Prozent
≤ 2	51	59,3
> 2	8	9,3
Keine	27	31,4
Gesamt	86	100

An begleitenden malignen Tumoren fanden sich in erster Linie Prostataadenokarzinome. Bei zwei Patienten war wegen eines malignen Hodentumors eine Semikastration durchgeführt worden. Die auffallend häufigen Prostatakarzinome waren nur in einigen Fällen präoperativ bekannt, sie wurden meist bei der pathologischen Untersuchung des Zystoprostatektomiepräparates als Zufallsbefund diagnostiziert (Tab. 7). Die Prostatakarzinome wiesen am häufigsten einen Gleason Score von 6 auf (Tab. 8).

**Tabelle 7: Häufigkeit von diagnostizierten Prostatakarzinomen bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**

Prostatakarzinom	Anzahl	Prozent
Bekannt	3	3,5
Inzidentiell	29	33,7
Kein Prostatakarzinom	54	62,8
Gesamt	86	100

**Tabelle 8: Gleason Score der Prostatakarzinome bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**

Gleason Score	Anzahl	Prozent
4	5	15,6
5	3	9,4
6	22	68,8
7	2	6,3
Gesamt	32	100

Nach der Operation trat bei 92 % der Patienten ein Harnwegsinfekt auf. Die mit Abstand am häufigsten nachgewiesenen Erreger waren Staphylokokken. Überwiegend handelte es sich jedoch um Mischinfektionen.

Im untersuchten Patientenkollektiv wurden zehn Patienten neoadjuvant chemotherapiert. Nur in fünf dieser Fälle war dies im pathologischen Befund durch das Präfix y gekennzeichnet. Bei den fünf übrigen Patienten ging lediglich aus den Unterlagen hervor, dass eine neoadjuvante Therapie stattgefunden hatte.

Hierfür wurde immer Mitomycin verwendet. In einem besonderen Fall mit pulmonalen Metastasen eines Divertikelkarzinoms waren Gemcitabin und Cisplatin die Medikamente der Wahl. Bei elf Patienten war im Arztbrief eine BCG-Instillation erwähnt.

Postoperativ ist bei sieben Patienten eine Therapie mit Cisplatin, Carboplatin und Gemcitabin einzeln oder in Kombination dokumentiert.

### 3.2 Pathologie

Das Urothelkarzinom mit seinen Unterformen war die mit Abstand am häufigsten vorkommende Tumorentität in der Harnblase. Es trat bei 79 Patienten in typischer Form auf, bei vier Patienten mit squamöser und bei einem Patienten mit adenoider Komponente. Ein Patient hatte ein Urothelkarzinom mit teils squamöser und teils drüsiger Komponente. Ein Plattenepithelkarzinom trat bei keinem der Patienten auf. Die Verteilung der Tumorentitäten ist in Tab. 9 aufgelistet. Ein begleitendes urothelcarcinoma in situ, in Kombination mit einem papillären oder invasiven Karzinom, trat bei 22 von 86, ein alleiniges bei 16 Patienten auf.

**Tabelle 9: Tumortyp der Harnblasenkarzinome bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**

	Anzahl	Prozent
Urothelkarzinom	84	97,7
Adenokarzinom	1	1,2
Kleinzelliges Karzinom	1	1,2
Gesamt	86	100

Im Zystektomiepräparat fand sich bei 82,6 % der Patienten residualer Tumor. Ein muskelinvasives Karzinom lag bei der Mehrheit der Patienten vor, ein oberflächliches bei 33 Patienten, wie aus Abbildung 3 und Tabelle 10, hervorgeht.

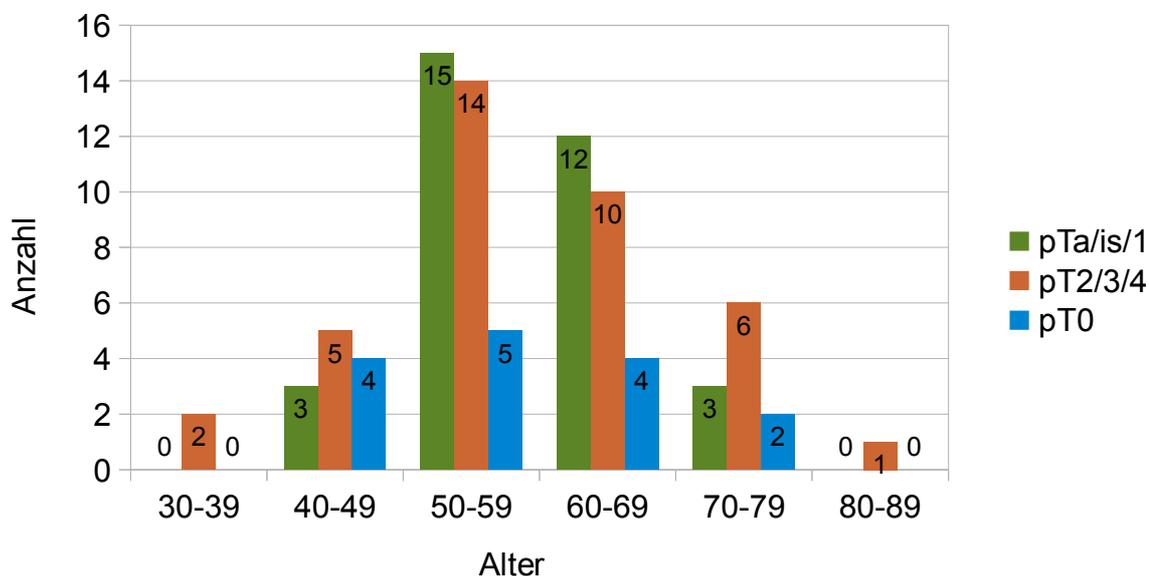
**Tabelle 10: T-Stadium im Zystektomiepräparat bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**

	Anzahl	Prozent
T0	15	17,4
T1	16	18,6
T2	24	27,9
T3	12	14
T4	2	2,3
Tis	16	18,6
Ta	1	1,2
Gesamt	86	100

Bei den in der nachfolgenden Tabelle 11 aufgeführten Tumorstadien handelt es sich jeweils um die prognoseentscheidende Ausdehnung des Tumors, die entweder den präoperativ untersuchten TUR-Bs oder dem pathologischen Befund des Zystektomiepräparates zu entnehmen war.

**Tabelle 11: Maximales T-Stadium bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**

	Anzahl	Prozent
T1	32	37,2
T2	37	43
T3	12	14
T4	3	2,3
Tis	1	1,2
Ta	1	1,2
Gesamt	86	100



**Abbildung 3: Altersverteilung der jeweiligen Tumorstadien bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**

Ein Downstaging durch vorausgegangene TUR-B und/oder neoadjuvante Therapie konnte bei 39,2 % der Patienten erreicht werden. In 30,4 % der Fälle kam es zu einem Upstaging, das heißt, es lag am Zystektomiepräparat ein höheres Tumorstadium vor als am vorausgegangenen Resektatmaterial dokumentiert.

Bei der Mehrheit der Patienten wurde ein gering oder undifferenziertes Urothelkarzinom (G3 und G4 entsprechend high grade) diagnostiziert (Tab. 12).

**Tabelle 12: Tumordifferenzierung der Harnblasenkarzinome bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**

	Anzahl	Prozent
Tumorfrei	15	17,4
G1/2	4	4,7
G3/4	67	77,9
Gesamt	86	100

Ein positiver Lymphknotenstatus trat insgesamt relativ selten auf. Nur bei 11,6 % der Patienten waren Lymphknoten befallen (Tab. 13), wobei sich eine Spannweite zwischen einem und 15 Lymphknoten fand (Tab. 14). Lymphknoten mit einer Größe von über fünf Zentimeter wurden bei keinem Patienten gefunden. Ein N3-Status lag also nicht vor (Tab. 13).

Es wurden insgesamt zwischen fünf und 43 Lymphknoten entnommen. Der Median liegt hier bei 17 Lymphknoten. Bei den nodalpositiven Patienten betrug die Anzahl der maximal entnommenen Lymphknoten 30 (Tab. 15).

**Tabelle 13: Nodalstatus bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**

	Anzahl	Prozent
N0	76	88,4
N1	4	4,7
N2	6	7
N3	0	0
Keine Angabe	0	0
Gesamt	86	100

**Tabelle 14: Anzahl der befallenen Lymphknoten bei nodalpositiven Patienten bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**

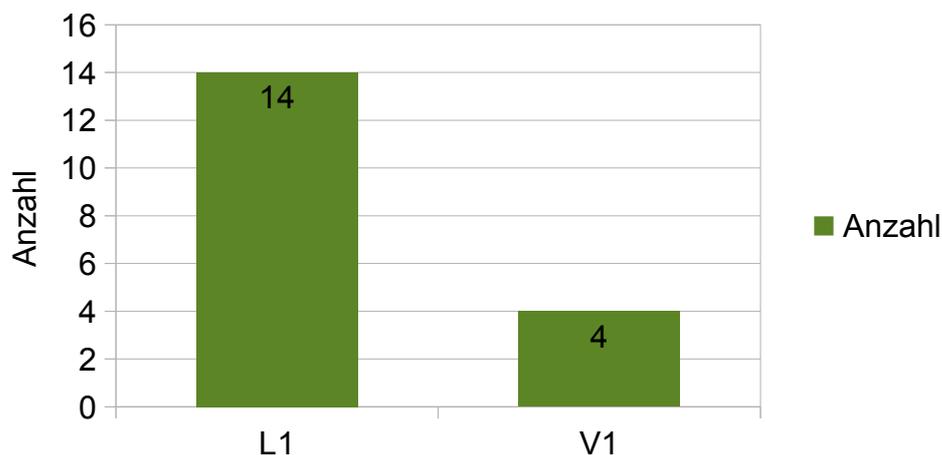
Lymphknotenanzahl	Anzahl	Prozent
1	3	30
2	4	40
3	1	10
6	1	10
15	1	10
Gesamt	10	100

**Tabelle 15: Befallene Lymphknoten im Verhältnis zu insgesamt entnommenen Lymphknoten bei nodalpositiven Patienten bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**

Gesamtlymphknoten	10	16	17	17	17	17	19	22	27	30
Befallene Lymphknoten	1	1	2	2	3	15	2	1	2	6

Bei zwei Zystektomiepräparaten handelte es sich um eine R1-Resektion, das heisst die Schnittländer waren in diesen Fällen nicht tumorfrei. Ein einziger der 86 untersuchten Männer hatte zum Zeitpunkt der Operation eine Fernmetastase, und zwar eine singuläre pulmonale Metastase (M1PUL). Bei 16,3 % der Patienten war zum Zeitpunkt der Operation der L-Status positiv (L1), das heißt, es lag eine Lymphangiosis carcinomatosa vor. Bei 4,7 % lag eine Hämangiosis carcinomatosa

(V1) vor. In zwei dieser Fälle lagen eine Lymphangiosis und Hämangiosis gemeinsam vor. Insgesamt lag also bei 20,9 % eine prognoseverschlechternde angiosis carcinomatosa vor (Abb. 4).



**Abbildung 4: Lymphangiosis und hämangiosis carcinomatosa bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**

### **3.3 Rezidive, Potenz und Kontinenz**

#### **3.3.3 Rezidive**

Bei 67 Patienten ist ein 3-Jahres-Follow-up dokumentiert. In diesem Zeitraum trat bei 17 Patienten ein Rezidiv auf. Dies entspricht einem Anteil von 25,4 %.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs betrug 13 Monate (Durchschnitt 14,7 Monate; Range 1-34 Monate).

Bei den Tumoren, die rezidierten, handelte es sich in 16 Fällen um Urothelkarzinome. Davon hatten drei Patienten Subtypen. Einer hatte ein Urothelkarzinom mit squamöser Differenzierung, einer ein Urothelkarzinom vom Mischtyp mit teils papillärer und teils kleinzelliger Komponente. Bei den übrigen

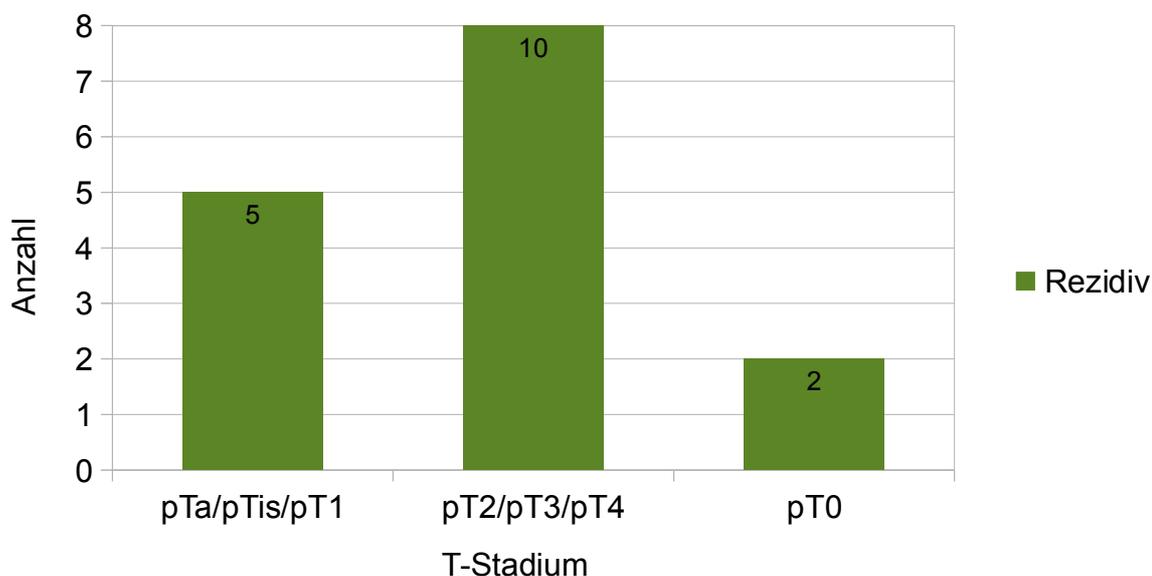
lagen typische Urothelkarzinome vor.

Ein weiterer Patient, bei dem es zum Auftreten eines Rezidivs kam, hatte ein Adenokarzinom.

29,4 % der Patienten, bei denen ein Rezidiv auftrat, hatten im Zystektomiepräparat ein maximales Stadium pTa, pT1 oder pTis. Ein muskelinvasives oder organüberschreitendes Karzinom lag bei 58,8 % der Patienten vor. 11,8 % waren im Zystektomiepräparat bereits tumorfrei (Abb. 5).

Ein begleitendes oder alleiniges, prognostisch ungünstiges in situ Karzinom, wurde bei acht und somit knapp 50 % der Patienten festgestellt.

Untersucht man das maximale T-Stadium (TUR-B und Zystektomie), findet sich bei 41,2 % der Patienten mit oberflächlichem Tumor, bei 58,8 % der Patienten mit pT2, pT3 oder pT4 Tumoren ein Rezidiv.



**Abbildung 5: Auftreten eines Rezidives in Abhängigkeit vom T-Stadium im Zystektomiepräparat bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**

11 von 57 Patienten (19,3 %) mit einem organbegrenzten Tumor (bis einschliesslich pT2) entwickelten ein Rezidiv, wohingegen sechs von 10 Patienten

(60 %) mit organüberschreitendem Karzinom (pT3 und pT4) ein Rezidiv aufwiesen. Bei 13,3 % der Patienten ohne residualen Tumor im Zystektomiepräparat kam es zu einem Rezidiv.

Bei allen Rezidiven der Patienten mit residualem Tumor im Zystektomiepräparat handelte es sich um high-grade-Tumoren, auch bei den zwei Patienten, die im Zystektomiepräparat keinen residualen Tumor mehr aufwiesen, lag in der vorausgegangen TUR-B ein high-grade-Tumor vor. Von allen G3-Tumoren rezidierten 22,4 %. Kein low-grade-Tumor rezidierte.

Von den 17 Patienten hatten vier einen positiven Nodalstatus, fünf eine Lymphangiosis und zwei eine Hämangiosis carcinomatosa. Im ausgewerteten Kollektiv von 67 Patienten fand sich ein Patient mit R1-Resektion. Bei diesem Patienten ist 16 Monate später ein Rezidiv dokumentiert.

Das bedeutet, dass 40 % der Männer mit positivem Lymphknotenstatus, 35,7 % der Patienten mit Lymphangiosis carcinomatosa und 50 % der Patienten mit Hämangiosis carcinomatosa ein Rezidiv bekamen.

Bei 11 dieser 17 Patienten (64,7 %) war dokumentiert, dass der Patient an den Folgen des Rezidives verstarb.

Das mediane Alter der Patienten mit Rezidiv betrug 56 Jahre (Range 31-84).

Unter den Patienten mit Rezidiv waren postoperativ 50 % potent und 50 % impotent. Auch bezüglich der Kontinenz liegt ein fast ausgewogenes Verhältnis vor mit einem leichten Überwiegen der kontinenten Patienten (Tab. 16) (Tab. 17).

**Tabelle 16: Potenzverteilung unter den Patienten mit Rezidiv bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**

	Anzahl	Prozent
Potenz	5	29,4
Impotenz	5	29,4
Keine Angabe	7	41,2

**Tabelle 17: Kontinenzverteilung unter den Patienten mit Rezidiv bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**

	Anzahl	Prozent
Kontinenz	9	52,9
Inkontinenz	8	47,1
Keine Angabe	0	0

Tabelle 18 zeigt verschiedene Parameter wie BMI, OP-Dauer, Blutverlust intraoperativ, Aufenthaltstage im Krankenhaus oder auf der Intensivstation in Zusammenhang mit Rezidiven (Tab. 18).

**Tabelle 18: Rezidive in Abhängigkeit von Body-Mass-Index (BMI) , OP-Dauer, Blutverlust, Aufenthaltstagen insgesamt und Aufenthaltstagen auf der Intensivstation bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**

		Rezidiv	Kein Rezidiv
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Mittelwert	27,6	25,9
	Median	26,7	25,5
	Minimum	22,3	19,5
	Maximum	36,3	32,9
	Stabw	4,1	3,1
	25 %-Quantil	24,8	23,8
<b>OP-Dauer (min)</b>			
OP-Dauer (min)	Mittelwert	305,7	314,4
	Median	320	305
	Minimum	202	195
	Maximum	375	588
	Stabw	53,7	80,3
	25 %-Quantil	253,8	253
<b>Blutverlust (ml)</b>			
Blutverlust (ml)	Mittelwert	842,9	1015,9
	Median	800	850
	Minimum	150	250
	Maximum	2000	2700
	Stabw	512,1	620
	25 %-Quantil	500	500
<b>Aufenthaltstage</b>			
Aufenthaltstage	Mittelwert	28,9	29,2
	Median	27	27,5
	Minimum	17	13
	Maximum	72	74
	Stabw	12,1	11
	25 %-Quantil	23	23
<b>Tage Intensiv</b>			
Tage Intensiv	Mittelwert	7	7,3
	Median	5,5	5
	Minimum	2	3
	Maximum	30	43
	Stabw	6,4	6,4
	25 %-Quantil	4	5

### 3.3.1 Potenz

Insgesamt waren 52,6 % der Patienten postoperativ potent und 47,4 % postoperativ impotent, lässt man die Patienten ohne Angabe zum Potenzstatus ausser acht.

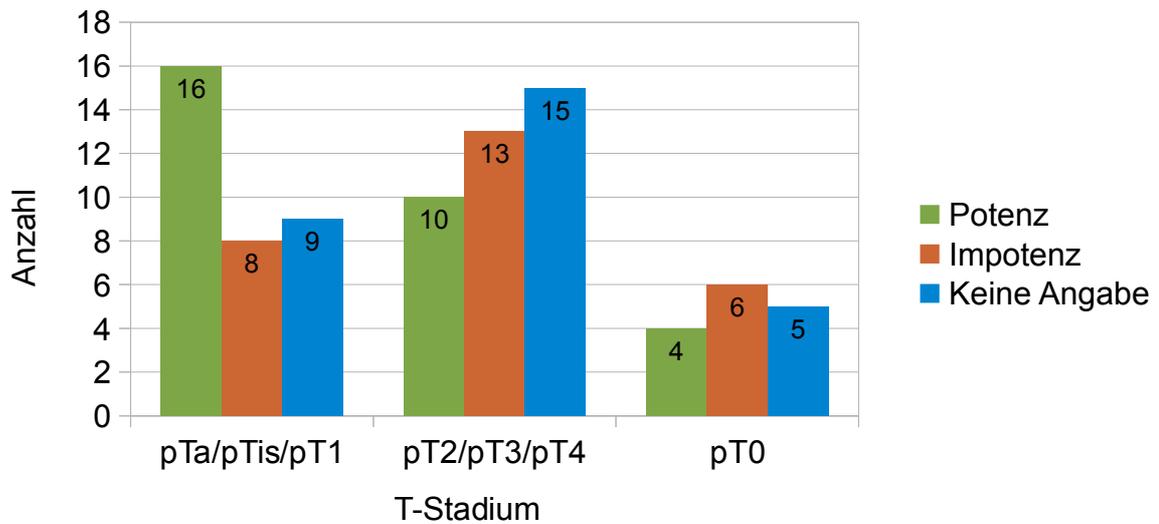
Eine ungestörte postoperative Potenz ohne Hilfsmittel hatten 31,6 % der Männer, die nervenerhaltend zystektomiert wurden. Eine Erektion mit Hilfsmitteln wurde bei weiteren 21,1 % erreicht. Impotenz trat in 27 Fällen, also bei 47,4 % der Patienten auf, wobei hiervon 33,3 % keine Hilfsmittel versucht haben (Tab. 19). Zu den Hilfsmitteln zählen vor allem medikamentöse Hilfsmittel zur Verbesserung der Erektion, nämlich Tadalafil, Vardenafil und Sildenafil.

**Tabelle 19: Verteilung der postoperativen Potenz bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**

	Anzahl	Prozent
Potenz ohne Hilfsmittel	18	20,9
Potenz mit Hilfsmitteln	12	14
Impotenz	18	20,9
Impotenz, Hilfsmittel nicht versucht	9	10,5
Keine Angabe	29	33,7
Gesamt	86	100

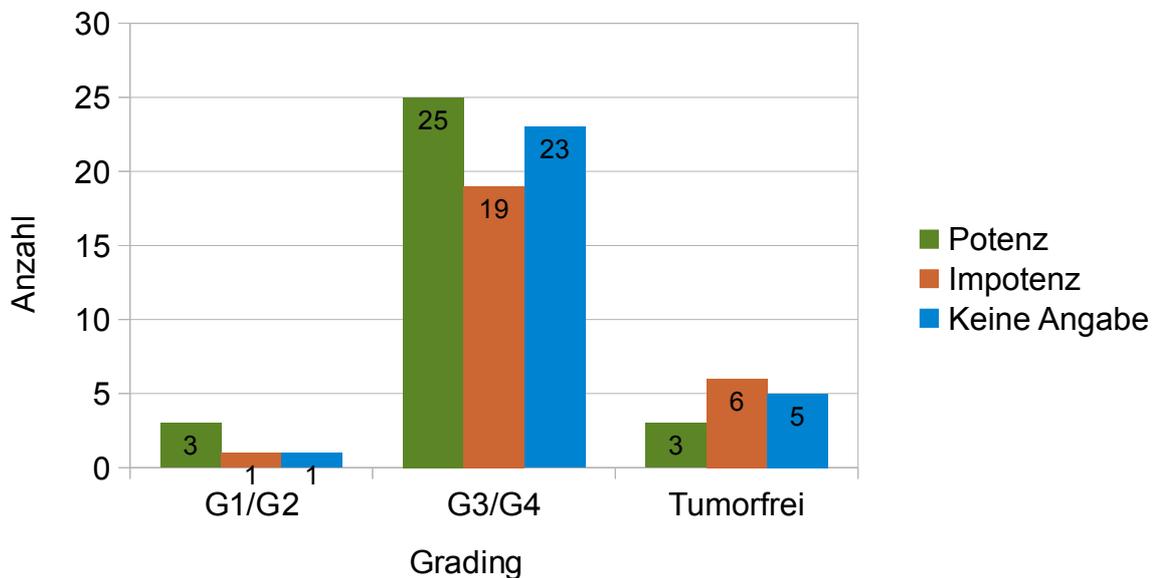
Die Angaben zur Potenz in der Abbildung 6 und Abbildung 7 beinhalten jeweils Potenz mit oder ohne Hilfsmittel.

Nach der Zystektomie war aus der Gruppe der nichtinvasiven oder lediglich stromainvasiven Tumoren (pTa/pTis/pT1) der überwiegende Teil potent (66,7 %). In der Gruppe der muskelinvasiven oder organüberschreitenden Tumoren (pT2/pT3/pT4) lag die postoperative Potenzrate bei 43,5 %. Bei den durch präoperative TUR-B auf pT0 heruntergestuften Patienten waren 40 % potent.



**Abbildung 6: Potenz in Abhängigkeit vom T-Stadium bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**

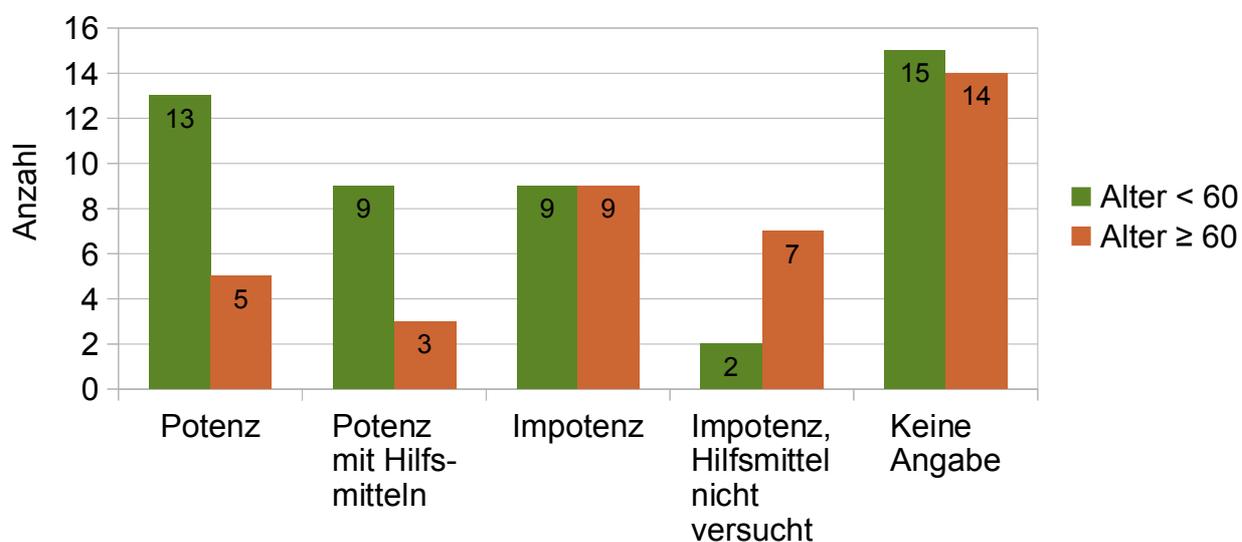
Die Verteilung von postoperativer Potenz und Impotenz bezüglich des Gradings ist relativ homogen, weshalb eine Korrelation wenig sinnvoll ist.



**Abbildung 7: Potenz in Abhängigkeit von der Tumordifferenzierung bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**

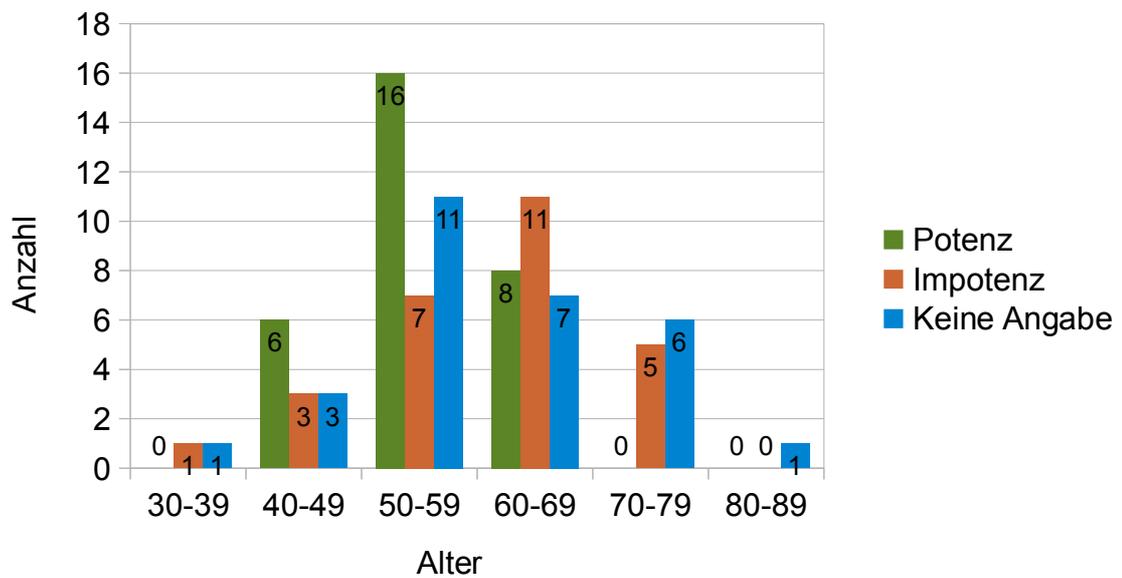
66,7 % der Männer unter 60 Jahren und 33,3 % der über 60-jährigen waren postoperativ potent.

Aus der Gruppe der unter 60-jährigen benötigten hierfür jedoch 40,9 % Hilfsmittel. Die Patienten, deren Alter zum Operationszeitpunkt über 60 Jahren lag, verwendeten zu 37,5 % Hilfsmittel. In der älteren Gruppe war der Anteil derer, die bei Vorliegen einer Impotenz Hilfsmittel gar nicht ausprobiert hatten, deutlich höher.



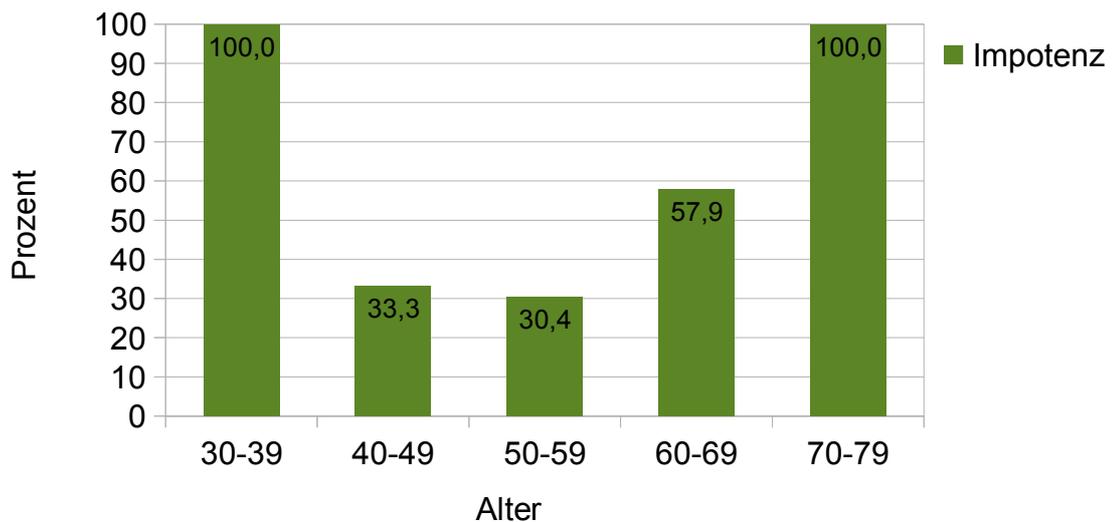
**Abbildung 8: Potenz in Abhängigkeit vom Alter bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**

Unter den 86 Patienten befanden sich zwei junge Patienten mit einem Alter zwischen 30 und 39 Jahren. Einer dieser Patienten war postoperativ impotent, bei dem Anderen lag keine Angabe vor. Bei den über 70-jährigen konnte in keinem einzigen Fall die Potenz erhalten werden. Auffallend ist die hohe postoperative Potenzrate bei den 40 bis 59-jährigen, die bei 68,8 % lag (Abb. 9).



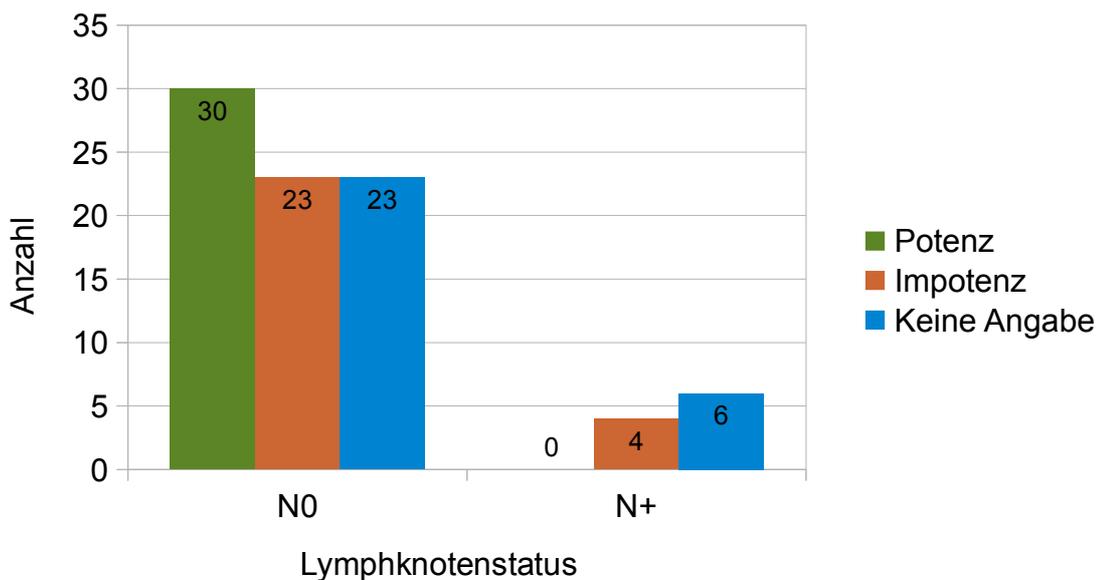
**Abbildung 9: Altersverteilung der postoperativen Potenz bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**

Übersichtlich wird der Sachverhalt als prozentuale Tabelle für den Aspekt „Impotenz“ dargestellt (Abb. 10). Aufgrund niedriger Fallzahlen in der Gruppe der 30-39-jährigen und 80-89-jährigen ist die Aussagekraft möglicherweise eingeschränkt.



**Abbildung 10: Postoperative Impotenz innerhalb der jeweiligen Altersklassen bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**

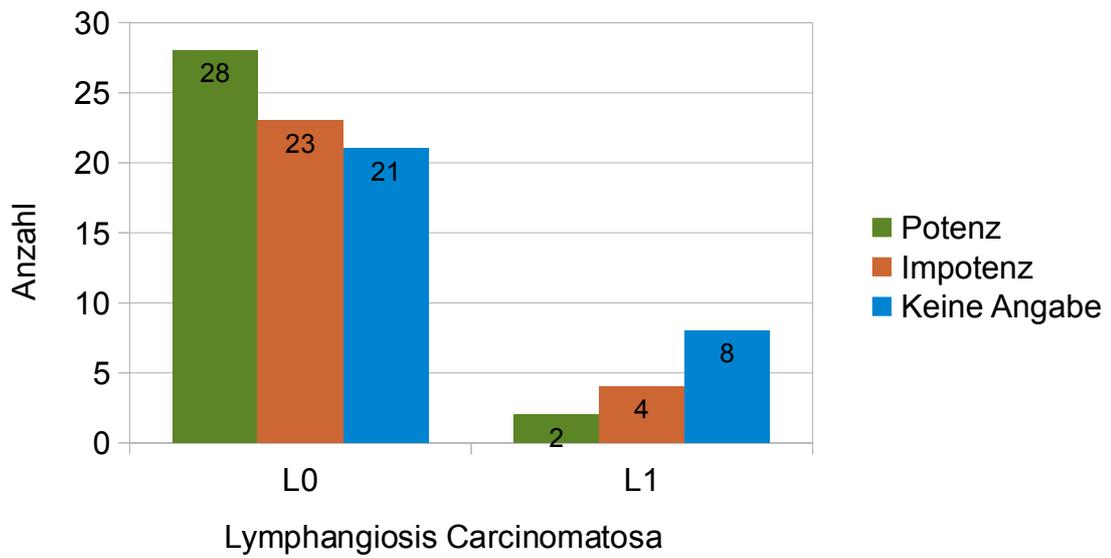
Alle vier nodalpositiven Patienten, bei denen eine Aussage zur postoperativen Potenz vorlag, waren postoperativ impotent. Bei denjenigen, die einen N0 Status aufwiesen, war die Mehrzahl postoperativ potent (Abb. 11).



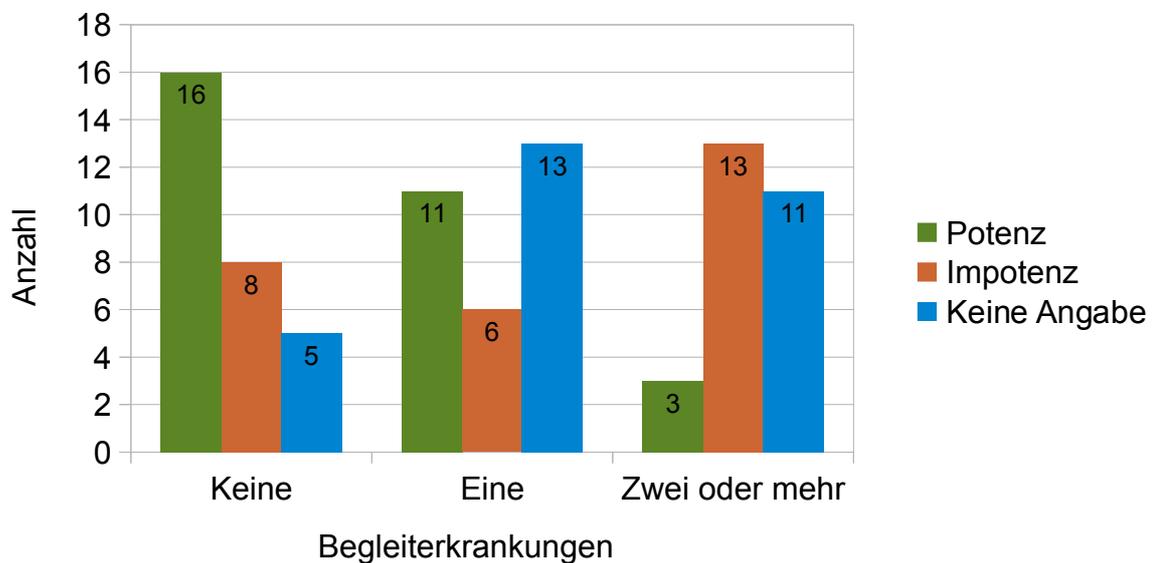
**Abbildung 11: Postoperative Potenz in Abhängigkeit vom Nodalstatus bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**

In Abbildung 12 wird deutlich, dass die Mehrzahl der Patienten mit Lymphgefäßinvasion zum OP-Zeitpunkt, postoperativ impotent war. Männer mit L0-Status waren postoperativ etwas häufiger potent als impotent.

Hatten Patienten keine Begleiterkrankung, waren postoperativ 66,7 % potent mit oder ohne Hilfsmittel. Lag hingegen eine Begleiterkrankung vor, lag die postoperative Potenzrate noch bei 64,7 %. Bei Patienten, die zwei oder mehr weitere Erkrankungen hatten, waren postoperativ lediglich 18,8 % potent (Abb. 13).



**Abbildung 12: Postoperative Potenz in Abhängigkeit von der Lymphgefäßinvasion bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**



**Abbildung 13: Potenz in Abhängigkeit von der Anzahl der Begleiterkrankungen bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**

In Tabelle 20 wird ein Zusammenhang zwischen verschiedenen perioperativen Parametern und dem postoperativen Potenzstatus untersucht.

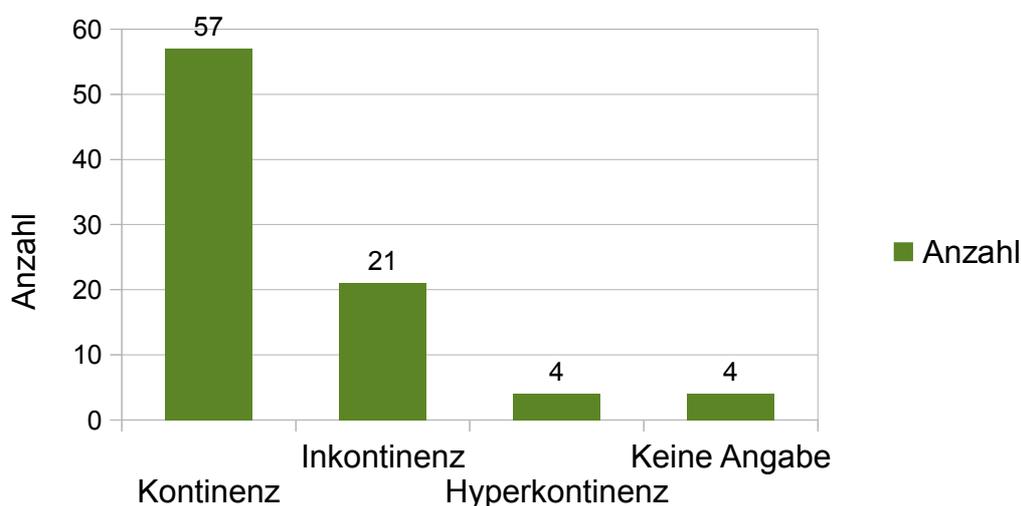
**Tabelle 20: Potenz in Abhängigkeit von Body-Mass-Index (BMI), OP-Dauer, Blutverlust, Aufenthaltstagen insgesamt und Aufenthaltstagen auf der Intensivstation bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**

		Potenz	Impotenz
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Mittelwert	26	26,2
	Median	25,5	25,5
	Minimum	20,2	19,5
	Maximum	36,3	32,4
	Stabw	3,3	3,2
	25 %-Quantil	23,9	24,1
<b>OP-Dauer (min)</b>			
OP-Dauer (min)	Mittelwert	302,2	328,8
	Median	298	330
	Minimum	195	198
	Maximum	500	588
	Stabw	59,3	89,6
	25 %-Quantil	257,5	265
<b>Blutverlust (ml)</b>			
Blutverlust (ml)	Mittelwert	796	1173,9
	Median	700	1000
	Minimum	150	300
	Maximum	2500	2700
	Stabw	442,3	710,9
	25 %-Quantil	500	525
<b>Aufenthaltstage</b>			
Aufenthaltstage	Mittelwert	26,4	31,7
	Median	26	28
	Minimum	13	20
	Maximum	45	74
	Stabw	6,9	13,2
	25 %-Quantil	22	25
<b>Tage Intensiv</b>			
Tage Intensiv	Mittelwert	5,8	8,4
	Median	5	6
	Minimum	2	3
	Maximum	12	43
	Stabw	2,5	8
	25 %-Quantil	4	5

### 3.3.2 Kontinenz

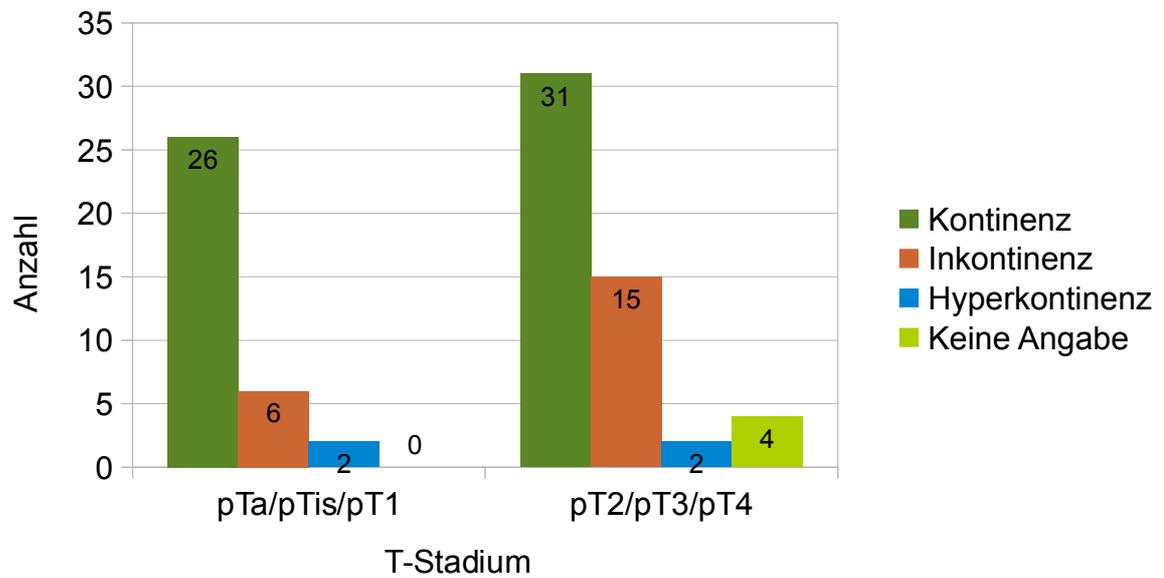
Ein Patient benötigte nach anfänglich akzeptabler Kontinenz im weiteren Verlauf einen Dauerkatheter. Bei drei weiteren Patienten konnten keine Informationen bezüglich der Kontinenz in Erfahrung gebracht werden. Diese vier Patienten wurden bei der Berechnung der prozentualen Kontinenzraten nicht berücksichtigt.

Der überwiegende Teil der Patienten war postoperativ kontinent (69,5 %). 30,5 % der Patienten hatten postoperativ eine gestörte Kontinenz, das heißt sie waren inkontinent (25,6 %) oder hyperkontinent (4,9 %) (Abb. 14). Der Schweregrad der Inkontinenz wurde nach der Anzahl der verwendeten Vorlagen bestimmt.



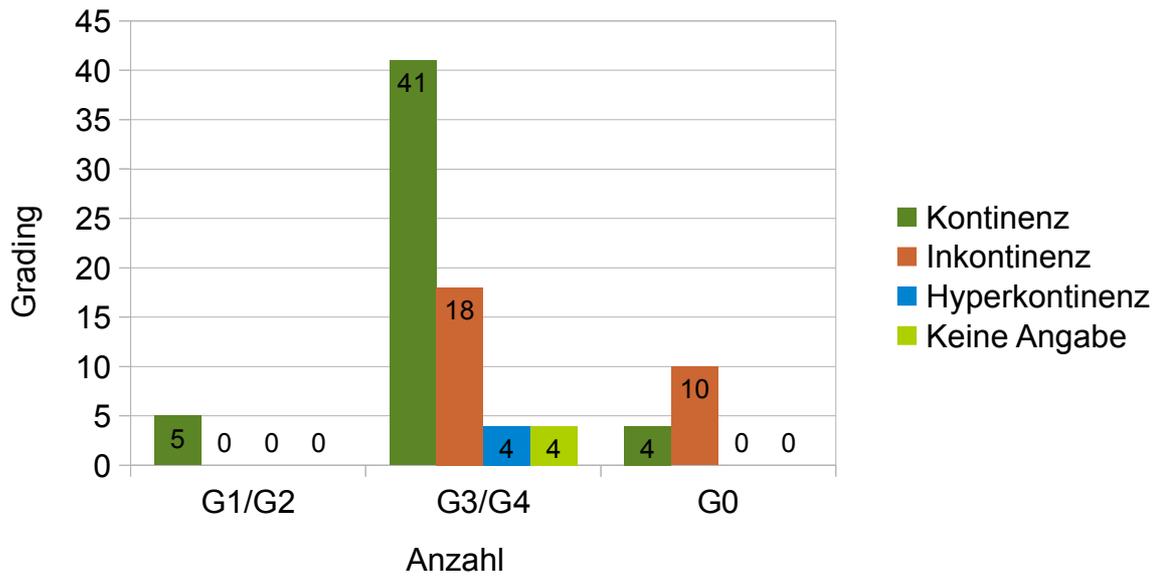
**Abbildung 14: Verteilung der postoperativen Kontinenz bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**

Von den kontinenten Patienten hatten 45,6 % ein maximales Stadium pT1 und 54,4 % ein Stadium pT2 und schlechter im Zystektomiepräparat. Innerhalb der Gruppe der postoperativ inkontinenten Patienten, hatten 28,6 % ein maximales Stadium pT1 und 71,4 % einen muskelinvasiven oder organüberschreitenden Tumor (Abb. 15).



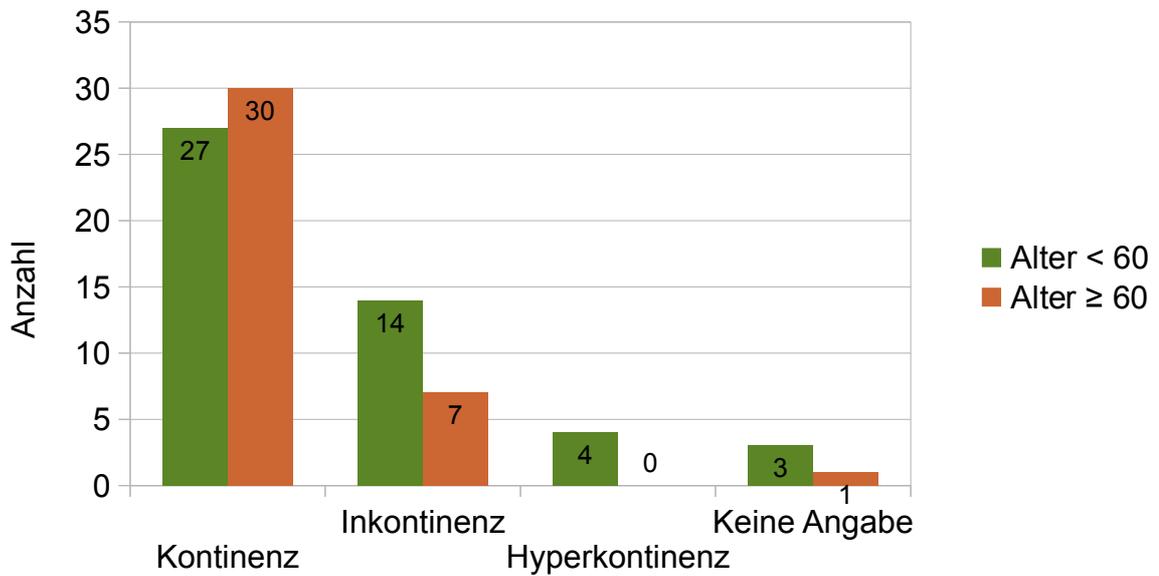
**Abbildung 15: Kontinenz in Abhängigkeit vom T-Stadium bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**

Abb. 16 zeigt den Zusammenhang zwischen Tumorgrading und postoperativer Kontinenz. Alle Patienten mit low-grade-Tumor im Zystektomiepräparat waren postoperativ kontinent.



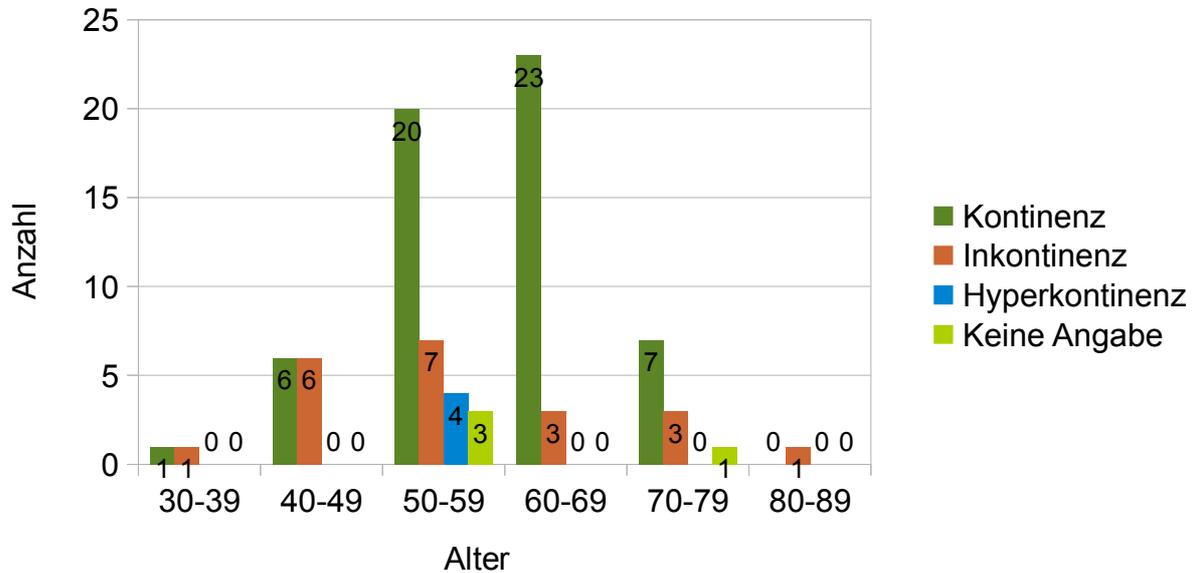
**Abbildung 16: Kontinenz in Abhängigkeit von der Tumordifferenzierung bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**

Bei den Patienten, die zum Operationszeitpunkt über 60 Jahre alt waren, lag die postoperative Kontinenzrate etwas höher als bei den unter 60-jährigen. In der älteren Gruppe waren postoperativ 81,1 % kontinent, wohingegen in der jüngeren Altersgruppe nur 60 % der Patienten kontinent waren (Abb. 17).

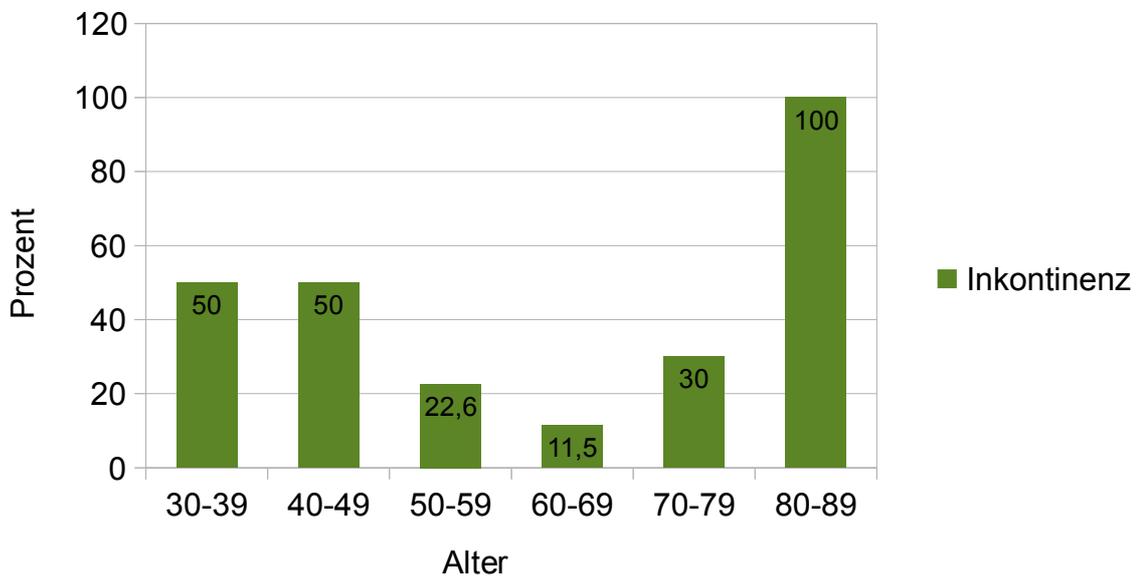


**Abbildung 17: Kontinenz in Abhängigkeit vom Alter bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**

Unterteilt man das Alter der Patienten in Dekaden stellt sich ein abweichendes Bild dar. Die Gruppe der 50-79-jährigen ist zu einem überwiegendem Teil kontinent (70,4 %). Die Gruppe der 40-49-jährigen verfügten postoperativ zu 50 % über eine zufriedenstellende Kontinenz. Bei den 50-59-jährigen waren es 64,5 %. Männer zwischen 60 bis 69 Jahren, waren sogar in 88,5 % der Fälle postoperativ kontinent. Die beiden Randgruppen, 30-39 und 80-89 Jahre, umfassten nur jeweils zwei bzw. ein Patient. Aus ersterer war einer kontinent und einer inkontinent und aus der älteren Gruppe war der eine Patient postoperativ inkontinent (Abb. 18) (Abb. 19).

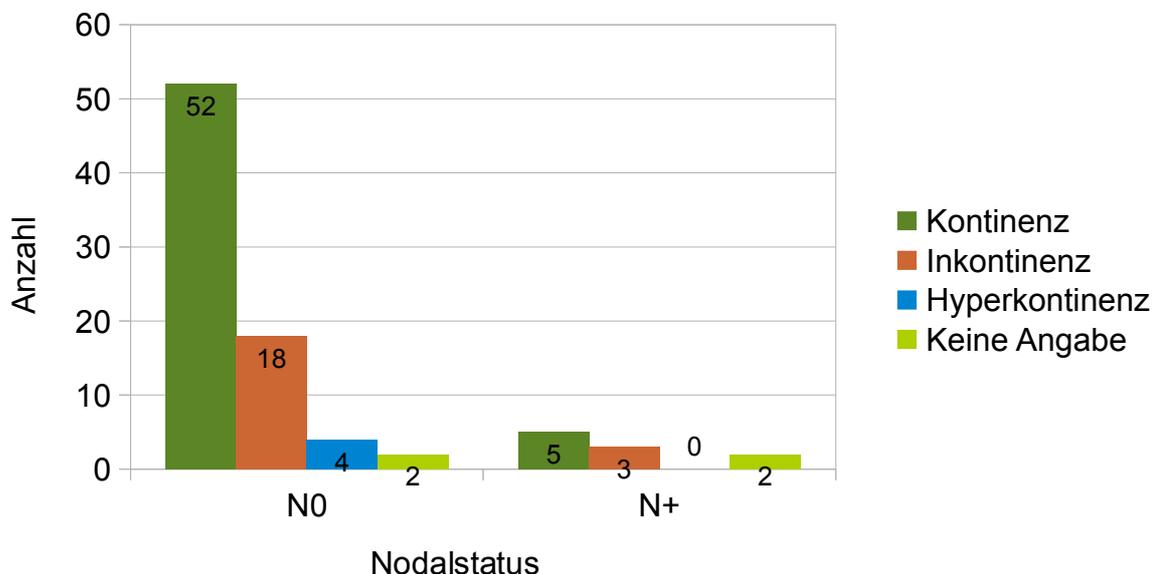


**Abbildung 18: Altersverteilung der postoperativen Kontinenz bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**



**Abbildung 19: Postoperative Inkontinenz innerhalb der jeweiligen Altersklassen bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**

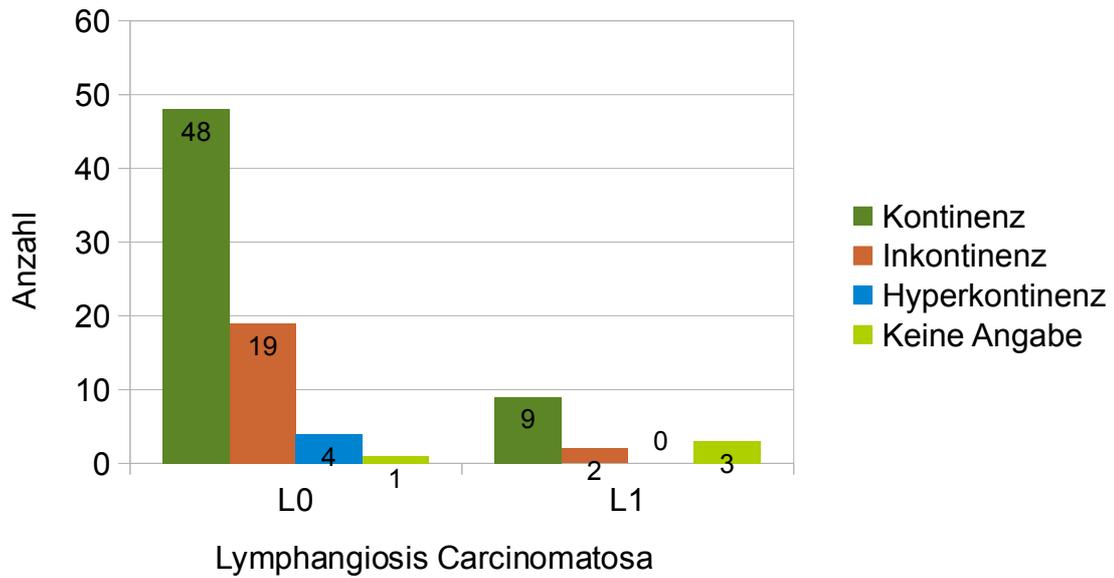
Aus der Abbildung 20 ergibt sich, dass die postoperative Kontinenz bei den nodal positiven (62,5 %) und den nodal negativen Patienten (70,3 %) weitgehend übereinstimmt.



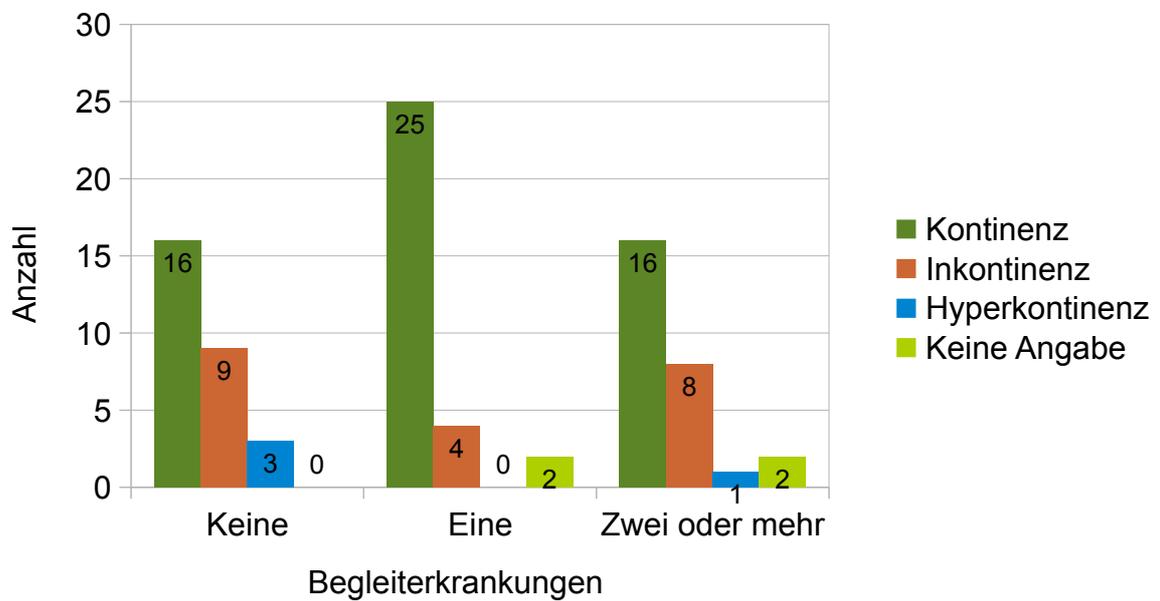
**Abbildung 20: Postoperative Kontinenz in Abhängigkeit vom Nodalstatus bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**

Auch ein Zusammenhang zwischen Lymphgefäßinvasion und Kontinenz ist nicht zu erkennen. Sowohl bei den L0- als auch bei den L1-Patienten ist der größere Anteil der Patienten postoperativ kontinent (bei L0-Status 67,6 %, bei L1-Status 81,8 %) (Abb. 21).

Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Anzahl der Begleiterkrankungen und der Kontinenz lässt sich nicht erkennen. Entnimmt man die Patienten mit Status „Sonstiges“ und Hyperkontinenz aus der Berechnung, sind 57,1 % der Männer ohne, 86,2 % mit einer und 66,7 % mit zwei oder mehr Begleiterkrankungen kontinent (Abb. 22).



**Abbildung 21: Kontinenz in Abhängigkeit von der Lymphgefäßinvasion bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**



**Abbildung 22: Kontinenz in Abhängigkeit von der Anzahl der Begleiterkrankungen bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**

Die Tabelle 21 vergleicht den Zusammenhang verschiedener perioperativer Parameter mit dem Kontinenzstatus.

**Tabelle 21: Kontinenz in Abhängigkeit von Body-Mass-Index (BMI), OP-Dauer, Blutverlust, Aufenthaltstagen insgesamt und Aufenthaltstagen auf der Intensivstation bei Patienten mit nervenerhaltender Zystektomie (Universitätsklinikum Ulm 2003-2010)**

		Kontinenz	Inkontinenz
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Mittelwert	26,5	26,8
	Median	25,6	27
	Minimum	20,7	19,5
	Maximum	32,4	36,3
	Stabw	2,7	4,4
	25 %-Quantil	24,7	24,4
<hr/>			
OP-Dauer (min)	Mittelwert	311,1	304,5
	Median	310	285
	Minimum	195	187
	Maximum	588	500
	Stabw	77	70,5
	25 %-Quantil	253,5	257
<hr/>			
Blutverlust (ml)	Mittelwert	937,2	941,7
	Median	800	800
	Minimum	150	400
	Maximum	2700	2000
	Stabw	588,6	549,9
	25 %-Quantil	500	500
<hr/>			
Aufenthaltstage	Mittelwert	28	32,8
	Median	27	28
	Minimum	16	15
	Maximum	48	74
	Stabw	6,8	17,3
	25 %-Quantil	23	21
<hr/>			
Tage Intensiv	Mittelwert	6,7	9,5
	Median	5,5	5
	Minimum	2	3
	Maximum	29	43
	Stabw	4,2	10,4
	25 %-Quantil	5	5

## 4. Diskussion

### ***4.1 Nervenerhaltende Zystektomie und postoperative Rezidivrate***

Der Goldstandard der Therapie bei muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen ist die radikale Zystoprostatovesikulektomie. Ein nicht operatives Vorgehen mit Chemotherapie oder Radiotherapie ist mit höheren Mortalitätsraten verbunden (Gore et al. 2010). Bis in die 80er Jahre des 20. Jahrhunderts wurde den Patienten die Harnblase ohne Rücksicht auf das dorsolateral der Prostata verlaufende Gefäß-Nerven-Bündel entfernt. Dies führte jedoch bei fast allen Patienten zu postoperativer Impotenz. Die totale Resektion des Tumors mit Rezidivfreiheit stand genauso wie heutzutage an erster Stelle der Therapie.

Der Verlust von Potenz und Kontinenz führt zu großer postoperativer Unzufriedenheit der Patienten, insbesondere der jüngeren. Eine gesteigerte Lebensqualität sollte zukünftig in Einklang mit Tumorfreiheit gebracht werden. Die Frage ist allerdings, ob eine nervenschonende Operation die Rezidivfreiheit beeinträchtigt (Pritchett et al. 1988). Es erscheint naheliegend, dass durch eine radikale Zystoprostatektomie ohne Schonung des Gefäß-Nerven-Bündels die Wahrscheinlichkeit von Tumorresiduen im Körper geringer ist. Veränderungen in der Technik der bewährten radikalen Tumorchirurgie sollten also nur dann erfolgen, wenn sich die Lebensqualität der Patienten bei identischer onkologischer Kurationsrate signifikant gegenüber den etablierten Operationstechniken verbessert (Heidenreich et al. 2012).

1982 zeigten Donker und Walsh erstmals, dass die Nn. cavernosi, die die Corpora cavernosa autonom versorgen, während der Operation ausfindig gemacht und erhalten werden können. Sie erhofften sich, durch eine nervenerhaltende Prostatektomie die Potenz zu erhalten und auch bessere Kontinenzraten zu erzielen.

Tatsächlich konnte die Anzahl der Patienten mit erhaltener Potenz deutlich erhöht werden. Dies war vor allem bei Patienten unter 65 Jahren mit auf die Prostata beschränktem Tumor der Fall (Walsh u. Donker 1982).

Die nervenerhaltenden Operationsmethoden sind am besten am Beispiel nervenerhaltender Prostatektomien untersucht. Da die Prostata häufig Sitz primärer Adenokarzinome oder sekundär in die Prostata eingewachsener Karzinome der Harnblase ist, wird diese im Zuge der Zystektomie fast immer mit entnommen. Die operative Situation bei einer Zystoprostatektomie ist sicherlich eine andere als bei einer reinen Prostatektomie. Die Präparation des Gefäß-Nerven-Bündels ist im Vergleich zur Prostatektomie nochmals erschwert, da Prostata und Harnblase als zusammenhängendes Präparat entfernt werden müssen. Die Ergebnisse hinsichtlich der postoperativen Potenz können jedoch sicherlich in gewissen Grenzen miteinander verglichen werden. Die Nerven, die für die Potenz zuständig sind und den urethralen Sphinkter versorgen, verlaufen parallel zum dorsolateralen Teil der Prostata (Walsh et al. 1983).

Im Allgemeinen wird heute bei nervenerhaltender Zystoprostatektomie die Harnblase entfernt, einschliesslich Prostata und Samenblasen bei Erhalt des beidseitigen Gefäß-Nerven-Bündels und mehr oder weniger ausgedehnter Lymphadenektomie. Eine partielle Prostataresektion stellt eine Rarität dar. Die Samenblasen sollten prinzipiell entfernt werden, werden bei manchen Operateuren jedoch auch in situ belassen.

Nur bei 26-33 % der zystektomierten Patienten liegt weder ein zusätzliches Prostatakarzinom vor noch eine Beteiligung der prostatistischen Harnröhre (Stenzl et al. 2011). Bei diesen Patienten könnte eine prostataerhaltende Zystektomie mit ähnlichen onkologischen und besseren funktionellen Ergebnissen durchgeführt werden (Heidenreich et al. 2012).

In Ulm wird seit Jahren nervenschonend operiert. Der Anteil der nervenschonenden Operationen an den gesamten Zystoprostatektomien betrug 27,4 %. Bei Colombo et al. beträgt dieser Anteil 7,4 % von insgesamt 955 Zystoprostatektomien. Dieser Prozentsatz ist anderen Studien leider sehr selten zu entnehmen, was auch Colombo et al. feststellen (Colombo et al. 2015).

Von den zwischen 2003 und 2010 in Ulm NS operierten Patienten waren nach einem 3-Jahres-Follow-up 74,6 % rezidivfrei. Rezidive (25,4 %) traten nach einer medianen Zeit von 13 Monaten auf (Range 1-34 Monate).

Bei einem Kollektiv von 788 Patienten, die in Ulm im vorausgehenden Zeitraum zwischen 1986 und 2003 NNS operiert wurden, betrug das 5-Jahres rezidivfreie Überleben 68 %. Nach zehn Jahren lag es noch bei 61,7 %. Es handelte sich um Patienten, bei denen präoperativ ein N0 und M0-Status vorlag (Hautmann et al. 2006). Eine Zunahme von Rezidiven nach Einführung der nervenerhaltenden Operationsmethode liegt in Ulm somit nicht vor.

Es fällt auf, dass in der vorliegenden Studie Rezidive häufiger nach organüberschreitenden Karzinomen (pT3/4) auftraten (60 %). Im Gegensatz dazu rezidierte das Harnblasenkarzinom nur bei 19,3 % der Patienten mit einem Stadium bis maximal T2 im Zystektomiepräparat.

Die 5-Jahres Rezidivrate im Ulmer Vergleichskollektiv von 1986 bis 2003 betrug hingegen 19,3 % für oberflächliche, 30,1 % für organbegrenzte aber muskelinvasive Tumoren, 48,3 % für pT3 und 65,2 % für pT4 Tumoren (Hautmann et al. 2006).

Die primäre Tumorausdehnung ist somit ein wesentlicher Risikofaktor für das Auftreten von Rezidiven. Der Vergleich der beiden Kollektive zeigt deutlich, dass es sowohl insgesamt als auch bezüglich des Tumorstadiums nicht zu einer erhöhten Rezidivrate bei NS gegenüber NNS-Zystektomie kommt, und somit aus onkologischer Sicht die Voraussetzung für eine Modifikation der traditionellen Operationsmethode gegeben ist.

Andere Studien bestätigen diese Ergebnisse.

In einer groß angelegten Studie an 1054 Patienten finden sich bei Stein et al. nach NNS-Operation für die beiden organüberschreitenden Tumorstadien pT3 und pT4 Rezidivraten von 38 % und 50 % bei nodalnegativen Patienten. Vom Gesamtkollektiv bleiben in dieser Studie 68 % rezidivfrei, dementsprechend kam es bei 32 % der Patienten zu einem Rezidiv. Die durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten eines Rezidives betrug 12 Monate. Das mediane Alter lag bei 66 Jahren (Stein et al. 2001).

Bei Montie und Straffon findet sich eine 5-Jahres Überlebensrate von 40 % bei organüberschreitendem Harnblasenkarzinom (Montie u. Straffon 1984).

In einer skandinavischen Studie von Thorstenson et al. wurden 25 Männer untersucht, bei denen eine prostatakapsel- und samenblasenschonende Zystektomie durchgeführt wurde. Bei 24 der Patienten wurde eine orthotope Ileumneoblase angelegt. Das durchschnittliche Alter der Männer lag bei 55 Jahren. Nach einem minimalen Follow-Up von 33 Monaten wurden ebenfalls bei ungefähr 20 % der Patienten Rezidive beziehungsweise Metastasen festgestellt (Thorstenson et al. 2009).

Auch Brendler et al. kamen 1990 zu dem Ergebnis, dass die nervenschonende Zystektomie keine erhöhten Rezidiv- und Mortalitätsraten beinhaltet. Sie ermittelten 5-Jahres Überlebensraten von 65-70 % (Brendler et al. 1990).

In der groß angelegten neuen Studie von Colombo et al. findet sich nach NS Zystektomie eine lokale Rezidivrate von 4 %. Allerdings handelt es sich um ausschließlich klinisch maximal organbegrenzte Tumoren (Colombo et al. 2015).

Sobald die Lamina propria der Harnblase infiltriert ist, kann der Tumor prinzipiell in die Lymphknoten metastasieren. Im Durchschnitt traten bei 11,6 % der untersuchten Patienten Lymphknotenmetastasen auf.

Karl et al. berichten in einer Studie von 2009 über einen positiven Lymphknotenstatus bei 23 % der von ihnen untersuchten Blasenkrebspatienten (mittlere 5-Jahres-Überlebensrate 30 %) (Karl et al. 2009).

Es existiert momentan keine offizielle Vorgabe über die Anzahl der zu entfernenden Lymphknoten. Herr et al. haben herausgefunden, dass selbst bei Patienten mit negativem Lymphknotenstatus das rezidivfreie Überleben durch eine größere Anzahl entfernter Lymphknoten erhöht werden kann. Sie empfehlen, mindestens neun Lymphknoten zu exzidieren (Herr et al. 2002).

In einer weiteren Studie konnte ebenfalls gezeigt werden, dass unabhängig vom Lymphknotenstatus eine gesteigerte Lymphknotenexzision zu einer Verlängerung der rezidivfreien Zeit führt (Wright et al. 2008).

Die erweiterte pelvine Lymphadenektomie umfasst die Entfernung der Lymphknoten um die Arteriae iliacae externae, lateral und medial der Arteriae iliacae internae, die distalen Anteile der Arteriae iliacae communes und die der

Fossa obturatoria (Karl et al. 2009).

In einer Studie mit 120 Patienten wurden bei Dangle et al. 36,9 +/- 14,9 Lymphknoten entfernt. Bei 30 von ihnen lagen bereits Lymphknotenmetastasen vor. Es handelte sich bei sämtlichen Patienten um erweiterte Lymphadenektomien. Während bei der erweiterten Operationsweise alle Patienten mit positivem Lymphknotenstatus detektiert wurden, wurden bei der üblichen Lymphadenektomie 11,1 % und bei der eingeschränkten sogar 25 % der Patienten mit Lymphknotenmetastasen nicht erfasst (Dangle et al. 2010).

Nodal negative Patienten mit einem Tumorstadium T1 und T2 haben ein wesentlich niedrigeres Risiko für ein Rezidiv als Patienten der Stadien T3 oder T4 (Stein et al. 2001).

In einer retrospektiven Studie von Fang et al. wurde ebenfalls der Einfluss der entnommenen Lymphknoten auf die Prognose untersucht. In dem zitierten Krankenhaus wurde eine Richtlinie erlassen, die eine Mindestanzahl von 16 zu entfernenden Lymphknoten vorschrieb. 147 Patienten wurden vor Einführung dieser Richtlinie zystektomiert, 202 Patienten danach. Die mediane Dissektionszahl stieg hierdurch von 15 auf 20 Lymphknoten an. Auch wenn sich die Anzahl der nodal positiven Patienten dadurch nicht wesentlich veränderte, wurde die blasenkrebspezifische Überlebensrate deutlich erhöht. Unsicher bleibt jedoch, ob dies auf ein verbessertes Staging oder auf eine ausgedehntere (weitreichendere) Entfernung von Mikrometastasen zurückzuführen ist (Fang et al. 2010).

In der vorliegenden Arbeit wurden den Patienten, bei denen mindestens vier Monate nachbeobachtet wurde, zwischen fünf und 43 Lymphknoten entfernt mit einem Median von 17 LK. Ein positiver Lymphknotenstatus ging in knapp 40 % mit einem späteren Rezidiv einher. Es lässt sich bei dieser geringen Fallzahl jedoch keine Aussage über einen sicheren Zusammenhang zwischen positivem Nodalstatus und Rezidiv treffen.

Auch ein Zusammenhang zwischen BMI, OP-Dauer, intraoperativem Blutverlust, Aufenthaltsdauer, Tagen auf der Intensivstation und Rezidiven ließ sich nicht erkennen.

Nicht nur der Vergleich der Ulmer Zystektomieserien, sondern auch die Daten anderer Studien ergeben, dass die NS-Operation kein höheres onkologisches Risiko für die betroffenen Patienten bedeutet. Die Frage ist also, ob der erhoffte Erfolg hinsichtlich postoperativer Potenz und Kontinenz, die aufwändigere NS Operation rechtfertigt.

## **4.2 Nervenerhaltende Zystektomie und postoperative Potenz und Kontinenz**

### **4.2.1 Potenz**

Vergleicht man die postoperative Potenz des Ulmer Patientenkollektivs nach NS Zystektomie mit den Ergebnissen nach NNS Zystoprostektomie aus der Literatur, finden sich deutliche Unterschiede.

Bei 52,6 % der Ulmer Patienten konnte die Potenz postoperativ erhalten werden.

In einer teils retro- und teils prospektiven Studie von Finkle et al. bereits aus dem Jahre 1985 zeigt sich hinsichtlich der Potenzrate ein eindrucksvoller Unterschied bei den vor 1983 operierten Patienten, bei denen kein Nervenerhalt versucht wurde und den Patienten, bei denen die modifizierte Operationsmethode von Walsh et al. versucht wurde. Bei den nicht nervensparend operierten Patienten lag die postoperative Potenzrate bei lediglich 8 %, wohingegen sie bei nervenschonend operierten Patienten mit 60 % wesentlich höher lag (Finkle u. Williams 1985). Dieses gute Ergebnis in der NS Gruppe wird durch das Ulmer Kollektiv eindrucksvoll bestätigt. In der Tat führt die Nervenerhaltung offenbar zu deutlich höheren Potenzraten.

In weiteren Arbeiten finden sich nach nervenschonender Operation postoperative Potenzraten von 68 % (Quinlan et al. 1991), 77,8 % (Vilaseca et al. 2012), 78,8 % (Hekal et al. 2009), 83,3 % (Basiri et al. 2012), 64 % (Brendler et al. 1990) und 50 % (Miyao et al. 2001).

Auch in einer weiteren Studie konnte durch Nervenschonung eine knapp 64 prozentige postoperative Potenzrate erzielt werden. Die Patienten ohne nervenerhaltende Operation erreichten hingegen nur einen Wert von 14,8 %, was wiederum die deutlichen Vorteile der nervensparenden Operation hinsichtlich der Potenz belegt. Für diese Studie waren 118 Patienten, die eine Hautmann-Neoblase erhalten hatten, bezüglich Kontinenz, Potenz und postoperativen Komplikationen untersucht worden (Taniguchi et al. 2002).

Bei Hekal et al. waren sämtliche Patienten nach NNS Zystektomie impotent. Es handelte sich um 24 Patienten mit einem mittleren Alter von 52,5 Jahren (range 45-64 Jahre) die 12 Monate nachuntersucht wurden (Hekal et al. 2009).

In einer anderen Studie wurden 33 Patienten NNS operiert (Altersdurchschnitt 56,1 Jahre) Nach einem Beobachtungsintervall von 21 Monaten waren 95,5 % postoperativ impotent (Vilaseca et al. 2013).

Nach einem Nachbeobachtungsintervall von 35-39 Monaten lag die Impotenzrate in einer iranischen Studie nach radikaler, NNS Operation bei 83,3 %. Die Patienten hatten ein mittleres Alter von 61 Jahren (Basiri et al. 2012).

Bei Quinlan et al. war nach einem Nachbeobachtungsintervall von mindestens 18 Monaten von sieben Patienten, bei denen beide neurovaskulären Bündel intraoperativ zerstört wurden, keiner im Anschluss potent (Quinlan et al. 1991).

Es fällt allerdings auf, dass die hohe postoperative Potenzrate im Ulmer Kollektiv stark vom jeweiligen Alter zum Operationszeitpunkt abhängt. Betrachtet man lediglich die jüngeren Patienten, so liegt die Rate postoperativer Potenz mit 66,7 % deutlich höher. Bei den Patienten über 60 Jahren liegt dieser Wert nur noch bei 33,3 %. In der jüngeren Gruppe benötigten für eine zufriedenstellende Potenz jedoch 40,9 % und in der älteren Gruppe 37,5 % der Männer Hilfsmittel. Hierbei handelte es sich vor allem um medikamentöse Hilfsmittel wie Tadalafil, Sildenafil oder Vardenafil. In der oben zitierten Studie von Hekal et al. benötigten nach NS-Zystektomie 70,6 %, also deutlich mehr als die Hälfte der postoperativ potenten Patienten Hilfsmittel für eine zufriedenstellende Erektion (Hekal et al. 2009).

Bei der Beurteilung des Zusammenhanges zwischen postoperativer Potenzraten und Alter ist allerdings zu berücksichtigen, dass vollständiger Erektionsverlust mit

steigendem Alter zunimmt. 4 % der 40-jährigen, 9% der 50-jährigen, 12% der 60-jährigen und 15% der 70-jährigen in der Bevölkerung sind hiervon betroffen (Naumann et al. 2010).

Die in dieser Studie bezüglich des Alters ermittelten Ergebnisse entsprechen den Ergebnissen anderer Studien. Das von Schoenberg et al. untersuchte Patientenkollektiv erreichte eine 62 prozentige postoperative Potenz bei den 40 bis 49-jährigen. Bei den 50 bis 59-jährigen Männern lag diese noch bei 47 %. Sie betrug 43 % bei den 60 bis 69-jährigen und nur noch 20 % bei den Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation zwischen 70 und 79 Jahre alt waren. Rechnet man diese Werte zusammen so ergibt sich eine in 48 % der Fälle erhaltende Potenz. Im Rahmen der Operation wurden je nach Tumorausdehnung entweder nur die neurovaskulären Strukturen der einen oder auch beider Seiten erhalten (Schoenberg et al. 1996).

Colombo et al. finden in ihrer Studie von 2015 an 90 NS operierten Männern mit einem maximalen Alter von 67 Jahren und organbegrenztem Tumor eine postoperative Potenzrate von 65,5 % nach 24 Monaten (Colombo et al. 2015).

In einer Studie an 381 Männern zeigten Kessler et al., dass die Potenzrate bei den unter 65-jährigen 2,98 mal höher als bei denjenigen lag, die zum Zeitpunkt der Operation die 65 schon überschritten hatten (Kessler et al. 2004).

Das Nachbeobachtungsintervall ist ein wichtiger Aspekt. Während die sexuelle Aktivitätsrate bei Zippe et al. ein Jahr postoperativ noch bei 80 % lag, war sie nach fünf Jahren auf 62 % gesunken. Davon hatten nach einem Jahr 3,5 % und nach fünf Jahren knapp 23 % suffiziente spontane Erektionen, der überwiegende Teil verwendete jeweils Hilfsmittel. Als ein wichtiger Grund für die Abnahme der sexuellen Aktivität beschreiben die Autoren Verlust an Libido und sexuellem Interesse (Zippe et al. 2006).

Der Versuch einer ein- oder beidseitigen Erhaltung des periprostatistischen Nervenbündels ist mit einer 2,59 fach besseren postoperativen Potenz verbunden als dies bei einer Zystoprostatektomie der Fall ist, bei der diese Strukturen nicht zu erhalten versucht werden (Kessler et al. 2004). Die besten Potenzergebnisse können im Allgemeinen durch beidseitige Schonung des Gefäß-Nerven-Bündels

erzielt werden (Kessler et al. 2005).

Bei Catalona und Basler ergaben sich Werte von 61 % nach beidseitiger und 21 % nach einseitiger Schonung des Gefäß-Nerven-Stranges bei Prostatektomie. Neben dem vorher schon erwähnten negativen Effekt eines höheren Alters auf die postoperative Potenz wurde in dieser Studie auch festgestellt, dass ein höheres Tumorstadium zu einer schlechteren Regeneration der Potenz führen könne (Catalona u. Basler 1993).

Eine ergänzende Studie sechs Jahre später an 1870 Männern brachte noch bessere Ergebnisse. Nämlich eine 68 prozentige nach beidseitigem und eine 47 prozentige Potenz nach einseitigem Nervenerhalt (Catalona et al. 1999).

In der vorliegenden Studie waren sechs von sieben Patienten (85,7 %) mit organüberschreitendem Wachstum und Angabe zur Potenz postoperativ impotent. Auffällig ist auch, dass einer dieser Patienten zum Operationszeitpunkt unter 40 Jahre alt war und somit lediglich auf das Alter bezogen gute Chancen auf eine postoperativ erhaltene Potenz gehabt hätte. Dieser hatte neben dem organüberschreitenden Tumor Lymphknotenmetastasen und bekam ein Rezidiv. Es scheint also, dass ein organüberschreitender Tumor unabhängig vom Alter einen negativen Einfluss auf die postoperative Potenz ausübt. Dieser Zusammenhang müsste allerdings an einem größeren Patientenkollektiv validiert werden.

Hinsichtlich des Lymphknotenstatus fanden Kessler et al. in ihrer Arbeit keine bessere erektile Funktion bei nodal negativen verglichen mit nodal positiven Patienten, wie dies laut ihren Recherchen in anderen Studien durchaus berichtet wurde (Kessler et al. 2004). In der vorliegenden Arbeit findet sich diesbezüglich ebenfalls ein auffälliger Zusammenhang. Alle fünf nodal positiven Patienten, bei denen Angaben zur postoperativen Potenz vorliegen, hatten nach der Zystektomie eine erektile Dysfunktion. Die nodal negativen Patienten waren zu 55 % potent und zu 45 % impotent. Ein Grund hierfür könnte in der radikaleren Lymphknotenextirpation und somit gehäuften Nervenplexusbeschädigung liegen bei Patienten, die einen positiven Lymphknotenstatus aufweisen (Kessler et al. 2004).

Ein ähnliches Ergebnis findet sich bei Lymphgefäßinvasion (L). Bei den L-negativen Patienten war genau die Hälfte impotent. Die L-positiven Patienten waren hingegen in 67 % der Fälle impotent gegenüber 33 % postoperativ potenten Patienten.

Untersucht man die postoperative Potenz hinsichtlich bereits präoperativ vorliegender Begleiterkrankungen zeigt sich, dass Patienten, die präoperativ weitgehend gesund waren, postoperativ 65,9 % über eine gute bis ausreichende Potenz verfügten. Hatten Patienten hingegen zwei oder mehr Vorerkrankungen, lag die Rate postoperativer Potenz nur noch bei 18,8 %.

In der Tat hat die nervenerhaltende Operationsmethode bei sorgfältig ausgewähltem Patientenkollektiv und richtig durchgeführt recht hohe postoperative Potenzraten zur Folge. Dies erhöht sicherlich die Akzeptanz der Operation bei den Patienten, weil die Lebensqualität hierdurch wesentlich verbessert wird.

Es kann also abschließend gesagt werden, dass die nervenerhaltende Operation besonders für jüngere Patienten eine sehr gute Perspektive bietet, ihr Sexualleben postoperativ nicht aufgeben zu müssen und somit diese etwas aufwändigere Operationsmethode gerechtfertigt ist. Da bei über 70-jährigen die nervschonende Zystoprostektomie kaum Vorteile gegenüber einer nicht nervenschonenden Operation aufweist, ist ihre Indikation in dieser Altersgruppe sorgfältig zu überdenken. Ein Zusammenhang mit BMI, Operationszeit, Blutverlust und Aufenthaltsdauer konnte nicht festgestellt werden.

Es konnte zwar gezeigt werden, dass hauptsächlich das Alter einen Einfluss auf die postoperative Potenz hat, allerdings haben offenbar auch andere Faktoren wie Begleiterkrankungen einen Einfluss. Es bleibt zu untersuchen, wodurch die schlechten Ergebnisse bei Älteren verursacht und wie sie verbessert werden könnten. Ursachen könnten eine niedrigere Libido, Arteriosklerose, ein niedrigeres Serumtestosteron oder eine Degeneration der Corpora Cavernosa sein (Miyao et al. 2001). Auch eine schlechtere Regenerationfähigkeit der Nerven könnte verantwortlich sein (Catalona u. Basler 1993).

## 4.2.2 Kontinenz

Ob ein Patient postoperativ kontinent ist, wird maßgeblich durch die intakte Funktion des Sphinkter externus (Rhabdosphinkter) gewährleistet, der durch eine trainierte Beckenbodenmuskulatur unterstützt wird. Der Sphinkter wird einerseits durch die dorsolateral der Prostata verlaufenden Gefäße und Nerven versorgt, andererseits aber zusätzlich durch Äste des N. Pudendus (Kessler et al. 2004). Der seit 1959 durchgeführte orthotope Blasenersatz hat, zusätzlich zur nerve-sparing Operation, die Möglichkeit, die Kontinenz zu erhalten, wesentlich verbessert. Die kontinenten Harnableitungen werden vor allem von jüngeren Patienten häufig dem Ileum-Conduit oder anderen inkontinenten Alternativen vorgezogen. Dies liegt vor allem an dem besonders bei Jüngeren bestehenden großen Wunsch nach postoperativer Kontinenz und auch an dem Wunsch nach äußerer körperlicher Integrität und unversehrtem Körperbild (kein Stoma). Dafür wird ein erhöhtes Operationsrisiko in Kauf genommen. Bei älteren Menschen hingegen ist dies häufig der Grund auf eine Neoblase zu verzichten.

Kessler et al. fanden heraus, dass die nervenschonende Zystektomie mit höheren Kontinenzraten verbunden ist, als dies durch eine radikale Operation der Fall wäre (Kessler et al. 2004).

Im Ulmer Patientenkollektiv konnte bei 69,5 % der Patienten die Kontinenz erhalten werden. In anderen Studien sind hingegen deutlich höhere postoperative Kontinenzraten dokumentiert.

In einer relativ großen Studie mit 100 Patienten, bei denen eine Zystektomie mit partieller Prostataresektion durchgeführt wurde, blieben 86 von 88 (97 %) komplett kontinent. 84 (95 %) miktionierten ein bis zweimal pro Nacht und benötigten auf diese Weise keine Vorlagen (Vallancien u. El Fettouh 2002).

Catalona et al. ermittelten Kontinenzraten von 94 %, welche (im Gegensatz zur Potenz) nicht negativ durch höheres Alter, Tumorstadium oder eine nervenschonende Operationsweise beeinflusst würde. Allerdings liegt in seiner Studie ein minimales Beobachtungsintervall von 18 Monaten vor (Catalona u. Basler 1993), wohingegen die kürzeste Nachbeobachtungszeit in der vorliegenden

Studie lediglich bei drei Monaten liegt. 25 Patienten gingen postoperativ direkt zu einem niedergelassenen Urologen oder in ein näher gelegenes Krankenhaus, weshalb in diesen Fällen keine Daten zur Nachsorge vorliegen. Ansonsten befanden sich die Patienten aber zum Zeitpunkt der Datenerhebung zwischen drei und 128 Monaten in Betreuung der Urologischen Universitätsklinik in Ulm.

Da die Kontinenzraten bekanntermaßen stark vom postoperativen Intervall abhängen (Hautmann et al. 1999), könnten so die schlechter als in Vergleichsstudien ausfallenden Werte erklärt werden. Die meisten Patienten trainieren noch im Krankenhaus zusammen mit einem Physiotherapeuten regelmäßig die Beckenbodenmuskulatur. Einige Patienten suchen im Anschluss an den Krankenhausaufenthalt zusätzlich eine geeignete Rehaklinik auf. Hinzu kommt, dass Patienten, die nach der Uhr miktieren, als kontinent gewertet werden. Allerdings erscheint es fraglich, ob sechsmaliges Aufstehen in der Nacht als kontinent gewertet werden kann.

Wie bei Catalona et al. konnte auch in der vorliegenden Studie keine Korrelation zwischen Alter und postoperativer Kontinenz festgestellt werden. Ganz im Gegenteil waren sogar 81,1 % der Patienten über 60 Jahre kontinent, wohingegen dies nur bei 60 % der Patienten unter 60 Jahren der Fall war.

Einen fehlenden Zusammenhang zwischen Kontinenz und Alter bestätigen auch weitere Studien (Catalona u. Basler 1993), (Spitz et al. 1999).

Wassim et al. finden hingegen einen starken Einfluss des Alters. Die Kontinenz am Tag würde außerdem im Allgemeinen früher erreicht als die in der Nacht (Wassim et al. 2010). Eine andere Studie ergibt ebenfalls eine höhere Kontinenzrate bei den unter 70-jährigen (94 %) als bei denen über 70 Jahre (87 %) (Catalona et al. 1999).

Erklärt wird die verminderte Kontinenz im Alter laut Strasser et al. durch die Dichteabnahme der quergestreiften Muskulatur im Rhabdosphinkter. Bei einem fünfwöchigen Neugeborenen lag der Anteil der quergestreiften Muskulatur am Gesamtgewebe noch bei 87,6 %, während er bei einer 91-jährigen nur noch bei 34,2 % lag (Strasser et al. 1999). Auch die Abnahme des Tonus des externen Sphinkters könnte hierfür verantwortlich sein (Anger et al. 2006).

Ein interessantes Ergebnis stellt sich dar, wenn zwischen Tag- und Nachtinkontinenz unterschieden wird.

In einer retrospektiven Studie über radikale Zystektomien wurde von Takenaka et al. am Tag eine 74 prozentige Kontinenz bei den unter 80-jährigen und eine 75 prozentige Kontinenz bei den über 80-jährigen festgestellt. Die nächtlichen Kontinenzwerte fielen geringer aus. Bei den unter 80-jährigen konnte die Kontinenz in 60 % der Fälle erhalten werden. Die über 80-jährigen waren in der Nacht nur noch zu 6 % kontinent. Bei 56 % dieser Patienten wurde eine Ileum-Neoblase erstellt. Bei den restlichen Patienten war ein anderer orthotoper Blasenersatz geschaffen worden. Die Studie umfasste sowohl Männer als auch Frauen (Takenaka et al. 2009). Auch Madersbacher et al. kommen zu einem ähnlichen Ergebnis. Bei den Patienten unter 60 Jahren wurde bei 81 % nächtliche Kontinenz erreicht. Bei den über 70-jährigen lag diese nur noch bei 65 %. Es handelte sich jeweils um eine radikale Operation und die Daten beziehen sich auf einen Zeitpunkt fünf Jahre nach der Operation (Madersbacher et al. 2002).

Kessler et al. konnten ebenfalls eine bessere Kontinenz bei unter 65-jährigen zeigen. Außerdem stellten sie heraus, dass besonders die nächtlichen Kontinenzergebnisse durch ein jüngeres Alter positiv beeinflusst würden. Die Tageskontinenz hinge hingegen vor allem von einer versuchten Nervenerhaltung ab. Eine radikalere Operation aus onkologischen Gründen würde also mit schlechteren Kontinenzraten einhergehen (Kessler et al. 2004).

Verbesserte Kontinenz durch ein- oder beidseitige Nervenschonung und ein jüngeres Alter bestätigen auch Turner et al. in ihrer 1997 durchgeführten Studie (Turner et al. 1997).

Die nerve-sparing Operation brachte bei Vilaseca et al. bezüglich postoperativer Kontinenz keinen Vorteil gegenüber der NNS Operation, obwohl sogar zwischen Tag- und Nachtinkontinenz unterschieden wurde (Vilaseca et al. 2013).

In einer weiteren Studie wurde eine Gruppe mit bilateralem Nervenerhalt mit einer Gruppe mit unilateralem oder ohne Nervenerhalt bei radikaler anterograder Prostatektomie verglichen. 57 % der Patienten aus der ersten Gruppe waren

postoperativ komplett kontinent. Aus der zweiten Gruppe waren hingegen nur 30 % der Patienten komplett kontinent (Shigemura et al. 2012)

37 % (NNS) gegenüber 30 % (NS) der Patienten waren bei El-Bahnasawy, et al. nachts inkontinent. Es handelt sich um Patienten unter 65 Jahren und einen minimalen Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten (El-Bahnasawy et al. 2012).

Neueste Untersuchungen belegen eine hohe postoperative Kontinenz von 87,7 % nach 2 Jahren (Colombo et al. 2015).

Die Literaturergebnisse bezüglich der Kontinenz hinsichtlich Alter und NS gegenüber NNS Operation sind uneinheitlich. Insgesamt scheint es jedoch unter Berücksichtigung der vorliegenden Studie evident, dass die Taginkontinenz weitgehend altersunabhängig ist, die Nachtinkontinenz jedoch altersabhängig. Weitere Studien sind notwendig, um diese Zusammenhänge und die Ursachen noch genauer herauszustellen.

Ein Zusammenhang zwischen Kontinenz und BMI, OP-Dauer, intraoperativem Blutverlust, Aufenthaltsdauer, Tagen auf der Intensivstation, prä- und postoperativem Hämoglobin- und Kreatininwert, Nodalstatus, Lymphgefäßinvasion und Anzahl der Begleiterkrankungen lässt sich nicht erkennen.

### **4.3 Methodische Schwierigkeiten**

Die Vergleichbarkeit der verschiedenen Studien leidet außerordentlich unter der großen methodischen Diskrepanz der verschiedenen Arbeiten. Bei der Literaturrecherche fiel auf, dass die verschiedenen Studien sehr unterschiedlich angelegt sind. Zum einen unterscheiden sich die Operationsmethoden, zum anderen aber auch die Parameter, die zur Erfassung von Potenz und Kontinenz herangezogen werden. Hautmann et al. betonen, dass es schwierig sei, die verschiedenen Studien miteinander zu vergleichen, weil es große Unterschiede in der Methodik gebe. Die Potenzraten in verschiedenen Studien schwanken zwischen 14 und 100 % mit oder ohne Prostataerhalt (Hautmann et al. 2010). Die

großen Unterschiede in den Aussagen der verschiedenen Studien erklären Hekal et al. vor allem durch die verschiedenen Patientenselektionskriterien, aber auch durch die großen Differenzen in Operationsmethoden und individuellen Fähigkeiten der Operateure (Hekal et al. 2009).

So werden in manchen Veröffentlichungen, wie auch in dieser Studie, Patienten mit einseitiger und mit beidseitiger Gefäß- und Nervenschonung miteinbezogen. Manchmal werden auch nur Teile der Samenblasen mitentfernt. Die postoperativen Intervalle beziehungsweise die Nachbeobachtungszeiträume schwanken ebenfalls erheblich in den verschiedenen Studien. Es wird über durchschnittliche Beobachtungszeiträume zwischen 25 und 72 Monaten (Range 2-129) berichtet (Spitz et al. 1999) (Thorstenson et al. 2009) (Taniguchi et al. 2002) (Vallancien et al. 2002).

Ein Problem gesprächsbasierter Daten sowie von Fragebögen ist ihre Subjektivität. Dies ist besonders bezüglich Kontinenz- und Potenzstatus relevant. Manchen Patienten ist eine Befragung zu ihrer Potenz und Kontinenz unangenehm. Sind bei der prä- oder postoperativen Befragung Angehörige dabei, kann es zu verfälschten Äußerungen der Patienten kommen. Auch ein Observer Bias kann vorliegen, das heißt ein verzerrender Einfluss auf die Ergebnisse durch die Erwartungshaltung des Arztes (der Arzt freut sich verständlicherweise über positive Ergebnisse nach einer von ihm durchgeführten Operation). Ein anonymes Interview durch eine dritte unabhängige Person könnte möglicherweise zu einer höheren Validität der Daten führen (Månsson et al. 2004).

Ein weiteres methodisches Problem sind die Patienten, bei denen kein 3-Jahres-Nachsorgeintervall dokumentiert ist, so genannte drop-outs. In der vorliegenden Studie handelte es sich um 19 Patienten. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu bedenken, dass Patienten, Lost-to-follow-up, sowohl zu einem systematischen als auch nicht systematischen Bias führen können.

## 5. Zusammenfassung

Seit 2003 wird an der Universitätsklinik Ulm unter Erhalt des Gefäß-Nerven-Bündels zystoprostektomiert.

Führt die Veränderung in der Technik der bewährten radikalen Tumor Chirurgie bei identischer onkologischer Kurationsrate zu wesentlicher Verbesserung der Lebensqualität hinsichtlich postoperativer Potenz und Kontinenz der Patienten?

Ausgewertet wurde ein Kollektiv von 86 männlichen Patienten, die im Zeitraum 2003 bis 2010 in Ulm nervenschonend mit Anlage einer Neoblase operiert wurden.

Bei 3-jährigem Follow-up fand sich in 25,4 % der Fälle ein Rezidiv nach einer medianen Zeit von 13 Monaten. Bei sämtlichen Rezidiven handelte es sich um high-grade Tumoren, kein low-grade Tumor rezidierte. Während lediglich 15,3 % organbegrenzter Tumoren rezidierte, kam es bei 42,9 % organüberschreitender Tumoren zu einem Rezidiv und bei 40 % nodalpositiver Patienten. Im Vergleich mit einem Kontrollkollektiv von 788 Patienten, die in Ulm im Zeitraum von 1986 bis 2003 nicht nervenerhaltend operiert wurden, liegt keine erhöhte Rezidivrate vor, weder im Gesamtdurchschnitt noch bezüglich unterschiedlicher Tumorstadien.

52,7 % der Patienten waren postoperativ potent, was eine deutliche Zunahme gegenüber literaturbasierten postoperativen Potenzraten nach nicht nervenschonender Zystektomie bedeutet. Da bei den unter 60-jährigen eine postoperative Potenzrate von 66,7 % erreicht wurde, bei den über 60-jährigen eine Potenzrate von lediglich 33,3 %, erscheint die nervensparende Zystoprostektomie insbesondere bei jüngeren Patienten sinnvoll.

Die im Ulmer Kollektiv gefundene postoperative durchschnittliche Kontinenzrate von 69,5 % liegt etwas niedriger als literaturbasierte Kontinenzraten. Ursächlich für diese Diskrepanz sind möglicherweise methodische Unterschiede in den Studien.

Ein Zusammenhang mit Body-Mass-Index, Operationszeit, Blutverlust und Aufenthaltsdauer konnte weder hinsichtlich rezidivfreien Überlebens, noch bezüglich Potenz oder Kontinenz festgestellt werden.

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie ist die nervenerhaltende

Zystoprostatektomie aus onkologischer Sicht vertretbar und führt zu erhöhter Lebensqualität, insbesondere hinsichtlich postoperativer Potenz bei jüngeren Patienten.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Andreesen R, Böhle A, Bokemeyer C, Delbrück H, Dunst J, Fischer C, Gschwend J, Lehmann J, Müller M, Otto T, Sauer H, Stöckle M: Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2008. Harnblasenkarzinom. [http://www.krebsgesellschaft.de/download/ll\\_f\\_04.pdf](http://www.krebsgesellschaft.de/download/ll_f_04.pdf) (eingesehen am 08. Mai 2012)
2. Anger JT, Saigal CS, Stothers L, Thom DH, Rodriguez LV, Litwin MS: The prevalence of urinary incontinence among community dwelling men: results from the National Health and Nutrition Examination survey. *J Urol* 176: 2103-2108 (2006)
3. Ardelt P, Grünemay N, Strehl A, Jilg C, Miernik A, Kneitz B, Butt E: LASP-1, a Novel Urinary Marker for Detection of Bladder Cancer. *Urol Oncol* 31: 1591-1598 (2013)
4. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J, Rouprêt M; European Association of Urology (EAU): EAU guidelines on non-muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol* 59: 997-1008 (2011)
5. Bardenheuer B: Aus dem Gebiete der Peritonealchirurgie. In: Bardenheuer (Hrsg) *Mitteilungen aus dem Kölner Bürgerhospital. Interessante Capitel aus dem Gebiete der Periotonealchirurgie.* Albert Ahn Köln Leipzig. S. 1-23 (1887 a)
6. Bardenheuer B: Der extraperitoneale Explorativschnitt. Die differentielle

Diagnostik der chirurgischen Erkrankungen und Neubildungen des Abdomens. Ferdinand Enke Stuttgart. S. 640-745 (1887 b)

7. Baris D, Karagas MR, Koutros S, Colt JS, Johnson A, Schwenn M, Fischer AH, Figueroa JD, Berndt SI, Han S, Beane Freeman LE, Lubin JH, Cherala S, Cantor KP, Jacobs K, Chanock S, Chatterjee N, Rothman N, Silverman DT: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and other analgesic use and bladder cancer in northern New England. *Int J Cancer* 132: 162-173 (2013)
8. Basiri A, Pakmanesh H, Tabibi A, Radfar MH, Tajalli F, Ahadi B, Eslami N: Overall survival and functional results of prostate-sparing cystectomy. A matched case control study. *Urol J* 9: 678-684 (2012)
9. Behre HM, Nieschlag E, Meschede D: Störungen im Bereich der ableitenden Samenwege und akzessorischen Geschlechtsdrüsen. In: Nieschlag E, Behre HM (Hrsg) *Andrologie. Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*, 2. Aufl, Springer, Berlin Heidelberg, S. 214-217 (2000)
10. Bertrand J, Soustelle L, Grès P, Wagner L, Muyschondt C, Boukaram M, Ben Naoum K, Costa P, Droupy S: Intérêt de la vidéocystoscopie souple en lumière bleue (+Hexvix®) en consultation pour le diagnostic des tumeurs de vessie. *Prog Urol* 22: 172-177 (2012)
11. Bongiovanni L, Pirozzi F, Guidi F, Orsini M, Chiurazzi P, Bassi PF, Racioppi M: Bradeion (SEPT4) as a urinary marker of transitional cell bladder cancer: A real-time polymerase chain reaction study of gene expression. *J Urol* 187: 2223-2227 (2012)

12. Brendler CB, Steinberg GD, Marshall FF, Mostwin JL, Walsh PC: Local recurrence and survival following nerve-sparing radical cystoprostatectomy. *J Urol* 144: 1137-1140 (1990)
13. Bricker EM: Bladder substitution after pelvic evisceration. *Surg Clin North Am* 30: 1511–1521 (1950)
14. Catalona WJ, Basler JW: Return of erections and urinary continence following nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 150: 905-907 (1993)
15. Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE, Smith DS: Potency, continence and complication rates in 1870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 162: 433-438 (1999)
16. Cho KS, Seo HK, Joung JY, Park WS, Ro JY, Han KS, Chung J, Lee KH: Lymphovascular invasion in transurethral resection specimens as predictor of progression and metastasis in patients with newly diagnosed T1 bladder urothelial cancer. *J Urol* 182: 2625-2630 (2009)
17. Colombo R, Pellucchi F, Moschini M, Gallina A, Bertini R, Salonia A, Rigatti P, Montorsi F: Fifteen-year single-centre experience with three different surgical procedures of nerve-sparing cystectomy in selected organ-confined bladder cancer patients. *World J Urol* (2015) (Publikation in Vorbereitung)
18. Dangle PP, Gong MC, Bahnson RR, Pohar KS: How do commonly performed lymphadenectomy templates influence bladder cancer nodal stage? *J Urol* 183: 499-504 (2010)

19. Danuser H, Baumeister P, Schmid HP: Urologie zwischen Tradition und Innovation-Blasenkarzinom: Was haben wir in den letzten 10 Jahren gelernt? J Urol Urogynäkol 16: 23-26 (2009)
20. Dean RC, Lue TF: Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. Urol Clin North Am 32: 379-395 (2005)
21. Dietrich HG: Die Urologie an der Schwelle zum 20. Jahrhundert. In Dietrich (Hrsg) Urologische Anatomie im Bild; Von der künstlerisch-anatomischen Abbildung zu den ersten Operationen, 1. Aufl, Springer, Berlin Heidelberg, S. 105 (2004)
22. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA: tumours of the urinary system. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhann IA (Hrsg) World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs, IARC Press, Lyon, S. 89-109 (2004)
23. El-Bahnasawy MS, Gomha MA, Shaabah AA: Urethral pressure profile following orthotopic neobladder: Difference between nerve sparing and standard radical cystectomy techniques. J Urol (175): 1759-1763 (2006)
24. Fang AC, Ahmad AE, Whitson JM, Ferrell LD, Carroll PR, Konety BR: Effect of a minimum lymph node policy in radical cystectomy and pelvic lymphadenectomy on lymph node yields, lymph node positivity rates, lymph node density, and survivorship in patients with bladder cancer. Cancer 116: 1901-1908 (2010)
25. Finkle AL, Williams RD: Sexual potency before and after radical

prostatectomy. West J Med 143: 474-475 (1985)

26. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Christian C, Abnet CC: Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. JAMA 306: 737-745 (2011)
27. Füsgen I: Harninkontinenz im Alter. Urologe A 30: 235-238 (1991)
28. Gakis G, Stenzl A: Ileal neobladder and its variants. Europ Urol Suppl 9: 745-753 (2010)
29. Giuliano FA, Rampin O, Benoit G, Jardin A: Neural control of penile erection. Urol clin north Am 22: 747-767 (1995)
30. Gore JL, Litwin MS, Lai J, Yano EM, Madison R, Setodji C, Adams JL, Saigal CS: Use of radical cystectomy for patients with invasive bladder cancer. J Natl Cancer Inst 102: 802-811 (2010)
31. Halling KC, Kipp BR: Fluorescence in situ hybridization in diagnostic cytology. Hum Pathol 38: 1137-1144 (2007)
32. Hautmann RE: 15 Jahre Erfahrung mit der Ileumneoblase: Was haben wir gelernt? Der Urologe. Ausgabe A: 40, 360-367 (2001 a)
33. Hautmann RE: Contemporary surgical techniques for continent urinary diversion: The ileal neobladder. In: Resnick MI (Hrsg.) Atlas of the Urologic Clinics of North-America, Bd 9, Saunders, Philadelphia, 85-108 (2001 b)

34. Hautmann RE: Urinary diversion: Ileal conduit to neobladder. *J Urol* 169: 834-42 (2003)
35. Hautmann RE: Salvage-radikale Prostatektomie. *Der Urologe A* 45: 1260-1265 (2006)
36. Hautmann RE: Harnableitung. In: Hautmann RE (Hrsg) *Urologie*, 4. Aufl, Springer, Heidelberg, S. 99-104 (2010)
37. Hautmann RE, de Petriconi R, Gottfried HW, Kleinschmidt K, Mattes R, Paiss T: The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup. *J Urol* 161: 422–427 (1999)
38. Hautmann RE, Egghart G, Frohneberg D, Miller K: The ileal neobladder. *The Journal of Urology* 139: 39-42 (1988)
39. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RE, Kron M, Volkmer BG: Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol* 176: 486-492 (2006)
40. Hautmann RE, Hautmann O, Volkmer BG, Hautmann S: Nerve-sparing radical cystectomy: A new technique. *Eur Urol Suppl* 9: 428-432 (2010)
41. Hautmann S, Hautmann RE: Harnblasenkarzinom. In: Hautmann RE (Hrsg) *Urologie*, 4. Aufl, Springer, Heidelberg, S. 212-219 (2010)
42. Hautmann RE, Stein JP: Neobladder with prostatic capsule and seminal-sparing cystectomy for bladder cancer: A step in the wrong

direction. Urol Clin North Am 32: 177-185 (2005)

43. Hautmann RE, Stenzl A, Studer UE, Volkmer BG: Geänderte Indikationen zur Harnableitung: Teil 6 der Serie zum Harnblasenkarzinom. Deutsches Ärzteblatt 104: 1092-1097 (2007)
44. Heidenreich A, Porres D, Pfister D: Treatment of bladder cancer: Value of radical prostate-sparing cystectomy. Urologe A 51: 813-819 (2012)
45. Hekal IA, El-Bahnasawy MS, Mosbah A, El-Assmy A, Shaaban A: Recoverability of erectile function in post-radical cystectomy patients: subjective and objective evaluations. Eur Urol 55: 275-283 (2009)
46. Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, Reuter VE, Bajorin DF: Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. J Urol 167: 1295-1298 (2002)
47. Herr HW, Dotan Z, Donat SM, Bajorin DF: Defining optimal therapy for muscle invasive bladder cancer. J Urol 177: 437-443 (2007)
48. Herr HW, Sogani PC: Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? J Urol 166: 1296-1299 (2001)
49. Höfner K, Jonas U: Funktionsstörungen des unteren Harntraktes. In: Hautmann RE (Hrsg) Urologie, 4. Aufl, Springer, Heidelberg, S. 116-138 (2010)

50. Holzbeierlein JM, Lopez-Corona E, Bochner BH, Herr HW, Donat SM, Russo P, Dalbagni G, Sogani PC: Partial cystectomy: a contemporary review of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience and recommendations for patient selection. *J Urol* 172: 878-881 (2004)
51. Ihm CH, Kim JM, Sohn YH: Evaluation of urine NMP22 point-of-care test for the screening of bladder cancer. *Korean J Lab Med* 27: 106-110 (2007)
52. Ingelman-Sundberg A: Urinary incontinence in women, excluding fistulas. *Acta Obstet Gynecol Scand* 31: 266-291 (1952)
53. Jentzmik F, Schnoeller TJ, Cronauer MV, Steinestel J, Steffens S, Zengerling F, Al Ghazal A, Schrader MG, Steinestel K, Schrader AJ: Corpulence is the crucial factor: association of testosterone and/or obesity with prostate cancer stage. *Int J Urol* 10: 980-986 (2014)
54. Jünemann KP: Anatomische Voraussetzungen zum physiologischen Ablauf der Erektion. *Urologe A* 28: 238-240 (1989)
55. Jünemann KP, Schmidt RA, Melchior H, Tanagho EA: Neuroanatomy and clinical significance of the external urethral sphincter. *Urol Int* 42: 132-136 (1987)
56. Karl A, Carroll PR, Gschwend JE, Knüchel R, Montorsi F, Stief CG, Studer UE: The impact of lymphadenectomy and lymph node metastasis on the outcomes of radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol* 55: 826-835 (2009)

57. Kessler TM, Burkhard FC, Studer UE: Clinical indications and outcomes with nerve-sparing cystectomy in patients with bladder cancer. *Urol Clin North Am* 32: 177-85 (2005)
58. Kessler TM, Burkhard FC, Perimenis P, Danuser H, Thalmann GN, Hochreiter WW, Studer UE: Attempted nerve sparing surgery and age have a significant effect on urinary continence and erectile function after radical cystoprostatectomy and ileal orthotopic bladder substitution. *J Urol* 172: 1323-1327 (2004)
59. Kriegmair M, Baumgartner R, Knüchel R, Stepp H, Hofstädter F, Hofstetter A: Detection of early bladder cancer by 5-aminolevulinic acid induced porphyrin fluorescence. *J Urol* 155: 105-109 (1996)
60. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, Sarosdy MF, Bohl RD, Grossman HB, Beck TM, Leimert JT, Crawford ED: Maintenance bacillus calmette-guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 163: 1124-1129 (2000)
61. Lee RK, Abol-Enein H, Artibani W, Bochner B, Dalbagni G, Daneshmand S, Fradet Y, Hautmann RE, Lee CT, Lerner SP, Pycha A, Sievert KD, Stenzl A, Thalmann G: Urinary diversion after radical cystectomy for bladder cancer: Options, patient selection, and outcomes. *BJU Int* 113: 11-23 (2014)
62. Leiba, A, Kark JD, Afek A, Levi Z, Barchana M, Tzur D, Derazne E, Vivante A, Shamiss A: Overweight in adolescence is related to increased

risk of future urothelial cancer. *Obesity* 20: 2445-2450 (2012)

63. Lilienfeld AM, Levin M, Moore GE: The association of smoking with cancer of the urinary bladder in humans. *Arch Intern Med* 98: 129-135 (1965)
64. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, Murphy WM, Hautmann SH, Hemstreet GP 3<sup>rd</sup>, Bono AV, Getzenberg RH, Goebell P, Schmitz-Dräger BJ, Schalken JA, Fradet Y, Marberger M, Messing E, Droller MJ: Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology* 66: 35-63 (2005)
65. Madersbacher S, Hochreiter W, Studer UE: Tips and tricks for nerve-sparing cystectomy. *Urologe A* 43: 151-155 (2004)
66. Madersbacher S, Mohrle K, Burkhard F, Studer UE: Long-term voiding pattern of patients with ileal orthotopic bladder substitutes. *J Urol* 167: 2052-2057 (2002)
67. Månsson A, Henningsohn L, Steineck G, Månsson W: Neutral third party versus treating institution for evaluating quality of life after radical cystectomy. *Eur Urol* 46: 195-199 (2004)
68. Mersdorf A, Kramer W, Jonas D: Anatomie und Physiologie. In: Hautmann RE (Hrsg) *Urologie*, 4. Aufl, Springer, Heidelberg, S. 14-24 (2010)
69. Miyao N, Adachi H, Sato Y, Horita H, Takahashi A, Masumori N,

- Kitamura H, Kitamura H, Tsukamoto T: Recovery of sexual function after nerve-sparing radical prostatectomy or cystectomy. *Int J Urol* 8: 158-164 (2001)
70. Montie JE, Straffon RA, Stewart BH: Radical cystectomy without radiation therapy for carcinoma of the bladder. *J Urol* 131: 477-482 (1984)
71. Mowatt G, Zhu S, Kilonzo M, Boachie C, Fraser C, Griffiths TRL, N'Dow J, Nabi G, Cook J, Vale L: Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection and follow-up of bladder cancer. *Health Technol Assess* 14: 1-331 (2010)
72. Mulhall JP, Goldstein I, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Hvidsten K: Validation of the erection hardness score. *J Sex Med* 4: 1626-1634 (2007)
73. Naumann CM, van der Horst C, Jünemann KP: Erektile Dysfunktion. In: Hautmann RE (Hrsg) *Urologie*, 4. Aufl, Springer, Heidelberg, S. 343-357 (2010)
74. Nunes KP, Labazi H, Webb RC: New insights into hypertension-associated erectile dysfunction. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 21: 163-170 (2012)
75. Otto T, Goepel M, Krege S, Rübber H: Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Biologie des Harnblasenkarzinoms. *Akt Urol* 24: 192-197 (1993)

76. Pannek J, Senge T: History of urinary diversion. *Urol Int* 60: 1-10 (1998)
77. Parra RO, Andrus CH, Jones JP, Boullier JA: Laparoscopic cystectomy: initial report on a new treatment for the retained bladder. *J Urol* 148: 1140-1144 (1992)
78. Pritchett TR, Schiff WM, Klatt E, Lieskovsky G, Skinner DG: The potency-sparing radical cystectomy: does it compromise the completeness of the cancer resection? *J Urol* 140: 1400-1403 (1988)
79. Quinlan DM, Epstein JI, Carter BS, Walsh PC: Sexual function following radical prostatectomy: Influence of preservation of neurovascular bundles. *J Urol* 145: 98-1002 (1991)
80. Rauber A, Kopsch F: Anatomie des Menschen. Leonhardt H, Tillmann B, Töndury G, Zilles K (Hrsg), Bd 2, 1. Aufl, Thieme, Stuttgart New York, S. 422-432 (1987)
81. Rehn L: Blasengeschwülste bei Fuchsinarbeitern. *Arch Klin Chir* 50: 588-600 (1895)
82. Rosen RC, Cappelleri JC, Gendrano N 3<sup>rd</sup>: The international Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review. *Int J Impot Res* 14: 226-244 (2002)
83. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick, Mishra A: The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale

for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 49: 822-830 (1997)

84. Schoenberg MP, Walsh PC, Breazeale DR, Marshall FF, Mostwin JL, Brendler CB: Local recurrence and survival following nerve sparing radical cystoprostatectomy for bladder cancer: 10-year followup. *J Urol* 155: 490-494 (1996)
85. Shigemura K, Yamanaka N, Yamashita M: Veil nerve-sparing technique and postoperative urinary continence in open antegrade radical prostatectomy. *Urol Int* (89): 283-289 (2012)
86. Spitz A, Stein JP, Lieskovsky G, Skinner DG: Orthotopic urinary diversion with preservation of erectile and ejaculatory function in men requiring radical cystectomy for nonurothelial malignancy: a new technique. *J Urol* 161: 1761-1764 (1999)
87. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Ribal MJ, Sherif A, Witjes JA: European Association of Urology (EAU): Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: Update of the EAU Guidelines. *Eur Urol* 59: 1009-1018 (2011)
88. Stenzl A, Witjes JA, Comp erat E, Cowman NC, De Santis M, Kuczyk M, Lebret T, Ribal MJ, Sherif A: Guidelines on bladder cancer muscle-invasive and metastatic. *Eur Urol*: 1-75 (2012)
89. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG: Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 19: 666-675 (2001)

90. Strasser H, Tiefenthaler M, Steinlechner M, Bartsch G, Konwalinka G: Urinary incontinence in the elderly and age-dependent apoptosis of rhabdosphincter cells. *Lancet* 354: 918-919 (1999)
91. Studer UE, Ackermann D, Casanova GA, Zingg EJ: A newer form of bladder substitute based on historical perspectives. *Semin Urol* 6: 57–65 (1988)
92. Takenaka A, Soga H, Terakawa T, Kumano M, Furukawa J, Muramaki M, Kurahashi T, Miyake H, Tanaka K, Yamanaka N, Fujisawa M: Assessment of voiding function of orthotopic neobladders in elderly patients with long-term survival. *BJU Int* 103: 927-930 (2009)
93. Tanaka M, Tanaka T, Kijima H, Itoh J, Matsuda T, Hori S, Yamamoto M: Characterisation of tissue-and cell-type-specific expression of a novel human septin family gene, Bradeion. *Biochem Biophys Res Commun* 286: 547-553 (2001)
94. Taniguchi M, Miwa K, Takeuchi T, Sakai S, Takahashi Y, Ishihara S, Deguchi T, Yamada S, Ito Y, Ban Y, Minoshima K, Horie M, Tamaki M, Maeda S, Harada Y, Tei K, Yuhara K, Shinoda I, Nagatani Y, Matsuda S, Okano M: Voiding function and sexual activity in patients following Hautmann neobladder construction. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* 93: 694-701 (2002)
95. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, Probstfield JL, Moinpour CM, Coltman CA: Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA* 294: 2996-3002 (2005)
96. Thorstenson A, O'connor RC, Ahonen R, Jonsson MN, Wijkstrom H,

- Akre O, Hosseini A, Wiklund NP, Henningsohn L: Clinical outcome following prostatic capsule-and seminal-sparing cystectomy for bladder-cancer in 25 men. *Scand J Urol Nephrol* 43: 127-132 (2009)
97. Töndury G: *Angewandte und topographische Anatomie*. 5. Aufl, Thieme, Stuttgart New York, S. 208-211 (1981)
98. Turner WH, Danuser H, Moehrle K Studer UE: The effect of nerve sparing cystectomy technique on postoperative continence after orthotopic bladder substitution. *J Urol* 158: 2118-2122 (1997)
99. Vallancien G, El Fettouh HA, Cathelineau X, Baumert H, Fromont G, Giullonneau B: Cystectomy with prostate sparing for bladder cancer in 100 patients: 10-year experience. *J Urol* 168: 2413–2417 (2002)
100. Van Krusijdsijk RC, van der Wall E, Visseren FL: Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18: 2569-2578 (2009)
101. Vilaseca A, Garcia-Cruz E, Ribal MJ, Pérez Márquez M, Alcaraz A: Erectile function after cystectomy with neurovascular preservation.. *Actas Urol Esp* 37: 554-559 (2013)
102. Walsh PC, Donker PJ: Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 128: 492-497 (1982)
103. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC: Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological

considerations. Prostate 4: 473-485 (1983)

104. Wassim K, Hautmann RE, Bochner, BH, Lerner SP, Colombo R, Zlotta A, Studer UE: A critical analysis of orthotopic bladder substitutes in adult patients with bladder cancer: is there a perfect solution? Eur Urol 58: 374-383 (2010)
105. Weizer AZ, Wasco MJ, Wang R, Dagnault S, Lee CT, Shah RB: Multiple adverse histological features increase the odds of under staging T1 bladder cancer. J Urol 182: 59-65 (2009)
106. Wenderoth UK, Bachor R, Egghart G, Frohneberg D, Miller K, Hautmann RE: 3 Jahre Ileum-Neoblase – die ersten 108 Patienten. Urologe B 28: 204-208 (1989)
107. Wetterauer U: Sexuelle Funktionsstörungen des Mannes. In: Wetterauer U, Rutishauser G, Sommerkamp H (Hrsg) Urologie, 1. Aufl, De Gruyter, Berlin New York, S. 335-345 (1995)
108. Wetterauer U, Rüdiger K: Tumoren der Harnblase. In: Wetterauer U, Rutishauser G, Sommerkamp H (Hrsg) Urologie, 1. Aufl, De Gruyter, Berlin New York, S. 214-223 (1995)
109. Wiltink J, Hauck EW, Phädayanon M, Weidner W, Beutel ME: Validation of the german version of the international Index of Erectile Function (IIEF) in patients with erectile dysfunction, Peyronie's disease and controls. Int J Impot Res 15: 192-197 (2003)

110. Wittekind CH, Meyer HJ, Bootz F: TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 7. Aufl, Springer, Heidelberg, S. 187-188 (2010)
  
111. Wright JL, Lin DW, Porter MP: The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy. *Cancer* 112: 2401-2408 (2008)
  
112. Zehnder P, Studer UE, Skinner EC, Dorin RP, Cai J, Roth B, Miranda G, Birkhäuser F, Stein J, Burkhard FC, Daneshmand S, Thalmann GN, Gill IS, Skinner DG: Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study. *J Urol* 186: 1261-1268 (2011)
  
113. Zippe C, Nandipati K, Agarwal A, Raina R: Sexual dysfunction after pelvic surgery. *Int J Impot* 18: 1-18 (2006)

## **7. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. Jentzmik für die hilfreiche und freundliche Unterstützung, ohne die die Vollendung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern der Urologischen Klinik der Universität Ulm.

Der größte Dank gebührt meinen Eltern, die mir die Ausbildung ermöglichten, zu jeder Zeit für mich da waren und mich uneingeschränkt unterstützten!

## **Lebenslauf Viktoria Fechner**

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.